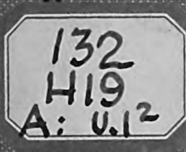
# Handbuch der Psychiatrie

Herausgegeben von

Prof. Dr. G. Aschaffenburg

Allgemeiner Teil

1. Abteilung 2. Teil




# Serologische Methoden, Ergebnisse und Probleme in der Psychiatrie

von

Privatdozent Dr. V. Kafka

Leipzig und Wien
FRANZ DEUTICKE





# HANDBUCH DER PSYCHIATRIE

UNTER MITWIRKUNG VON

PROFESSOR E. BLEULER (ZÜRICH), PROFESSOR K. BONHOEFFER (BERLIN), PROFESSOR O. BUMKE (MÜNCHEN), PROFESSOR M. GOLDSTEIN (FRANKFURT A. M.), DIREKTOR A. GROSS (REICHENAU), PROFESSOR A. HOCHE (FREIBURG I. B.), PROFESSOR M. ISSERLIN (MÜNCHEN), PRIVATDOZENT A. JAKOB (HAMBURG), PRIVATDOZENT V. KAFKA (HAMBURG), DR. E. KAHN (MÜNCHEN), PROFESSOR TH. KIRCHHOFF (SCHLESWIG) †, DR. A. KRONFELD (BERLIN), PROFESSOR E. REDLICH (WIEN), PROFESSOR E. REISS (DRESDEN), PROFESSOR M. ROSENFELD (ROSTOCK), PROFESSOR K. SCHNEIDER (KÖLN A. RH.), PROFESSOR P. SCHROEDER (GREIFSWALD), PROFESSOR E. SCHULTZE (GÖTTINGEN), PROFESSOR W. SPIELMEYER (MÜNCHEN), PROFESSOR E. STRANSKY (WIEN), PROFESSOR H. VOGT (WIESBADEN), PROFESSOR G. VOSS (DÜSSELDORF), PROFESSOR J. WAGNER-JAUREGG (WIEN), PROFESSOR W. WEYGANDT (HAMBURG-FRIEDRICHSBERG)

HERAUSGEGEBEN VON

## PROFESSOR DR. G. ASCHAFFENBURG

IN KÖLN A. RH.

## ALLGEMEINER TEIL.

1. ABTEILUNG, 2. TEIL.

---

## SEROLOGISCHE METHODEN, ERGEBNISSE UND PROBLEME IN DER PSYCHIATRIE.

VON PRIVATDOZENT DR. V. KAFKA (HAMBURG).

LEIPZIG UND WIEN.

FRANZ DEUTICKE.

1924.

# SEROLOGISCHE METHODEN, ERGEBNISSE UND PROBLEME IN DER PSYCHIATRIE.

VON

PRIVATDOZENT DR. V. KAFKA

LEITER DER SEROLOGISCHEN ABTEILUNG DER PSYCHIATRISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK UND STAATSKRANKENANSTALT FRIEDRICHSBERG IN HAMBURG.

MIT 17 ABBILDUNGEN UND 11 TABELLEN.

LEIPZIG UND WIEN.

FRANZ DEUTICKE.

1924.



Verlags-Nr. 2909.

Buchdruckerei Rudolf M. Rohrer, Baden.

Printed in Germany

# Vorwort.

---

Als ich der liebenswürdigen Aufforderung von Herrn Professor Aschaffenburg, die Bedeutung des serologischen Forschungsgebietes in der Psychiatrie zusammenfassend darzustellen, folgte, war ich mir dabei der Schwierigkeit des Unternehmens vollkommen bewußt. Ich habe es aber doch für meine Pflicht gehalten, mich dieser Aufgabe zu widmen, da sie einen Dank dafür darstellen sollte, daß mir in so reichem Maße Gelegenheit geboten worden ist, mich mit diesem interessanten Gebiete zu beschäftigen.

Ich bin mir auch bewußt, daß bei dem heutigen Meinungsstreit über viele grundlegenden Fragen des Gebietes auch meine Darlegungen vielfach auf Widerspruch stoßen werden. Ich werde ihn mit Freude hinnehmen, wenn meine Ausführungen geeignet sein sollten, Theorie und Praxis ein klein wenig vorwärts zu bringen.

Wenn ich die positiven Ergebnisse höher gewertet habe, als die ablehnenden, so ist das nur soweit geschehen, als es mit meinen langjährigen Erfahrungen übereinstimmte.

Infolge der durch die Zeitverhältnisse gegebenen Notwendigkeit der Raumersparnis konnten viele wichtige Kapitel nicht besprochen werden. Auch die reiche mir zur Verfügung stehende Kasuistik konnte nur zum geringsten Teil verwertet werden. Vielleicht werden sich in günstigeren Zeitläuften diese bewußten Versäumnisse nachholen lassen.

Wenn meine Darlegungen nur erreichen sollten, daß sie neues Interesse für das Gebiet hervorrufen und neue Arbeitsfreudigkeit erwecken, bin ich vollauf befriedigt.

Hamburg-Friedrichsberg, 28. August 1923. V. Kafka.

---

# Inhaltsverzeichnis.

# Verzeichnis der Abbildungen.

# I. Einleitung.

## 1. Terminologisches.

Der Name Serologie hat sich erst seit dem Jahre 1891 eingebürgert, in dem es Behring gelungen ist, Tieren durch besondere Verfahren Immunität gegen gewisse Infektionskrankheiten zu verleihen und diese Immunität durch das Blutserum auf andere Tiere zu übertragen.

Es war damit festgestellt, daß das Blutserum der Sitz dieser neuen Kräfte sei, und man hat daher unter Serologie jene Wissenschaft verstanden, die sich mit den immunbiologischen Erscheinungen befaßt, die im Blut vorwiegend ihren Sitz haben. In der weiteren Entwicklung dieses großen Gebietes wurden allmählich immer mehr Erscheinungen als serologische bezeichnet, die der Immunbiologie mehr oder weniger fernstanden. Dieses gilt zum Beispiel von den Fermenten. Ferner wäre auch zu betonen, daß in letzter Zeit bedeutungsvolle Befunde am Blut**plasma** erhoben worden sind; auch diese figurieren unter dem Sammelnamen der serologischen. Später hat man dann immer mehr einsehen gelernt, daß wir als Ursache immunbiologischer Serumveränderungen physikalischchemische, speziell kolloidchemische Erscheinungen anzusehen haben, andererseits wurde der Zusammenhang mit der Tätigkeit der Organzellen, der anfänglich geleugnet worden war, mehr erkannt. So steht heute das Gebiet der Serologie nicht scharf umrissen da, und wenn wir in den folgenden Zeilen von serologischen Methoden und ähnlichem sprechen, so verstehen wir darunter Methoden, **die biologische Erscheinungen erforschen sollen, die sich vorwiegend im Serum abspielen**. Wir werden daher die Untersuchungen des Stoffwechsels und des Energieumsatzes nur von fern berühren können und werden uns diesbezüglich nur auf gewisse, den serologischen nahestehende Erscheinungen des Zwischenstoffwechsels beschränken. Auch rein chemische Methoden, soweit sie mit dem eben umrissenen Gebiet nicht im Zusammenhang stehen, werden nicht besprochen. Dagegen werden eine Reihe von morphologischen Untersuchungen, die in enger Beziehung zu den biologischen Erscheinungen stehen, gebracht werden. Dieses gilt ganz besonders für den Liquor cerebrospinalis, wo sich ja die Zellzählung und Zellbeurteilung unter den sogenannten biologischen Methoden eingebürgert hat. Es wird sich aber aus den folgenden Zeilen ergeben, daß sich

die verschiedenen Gebieten angehörenden Methoden und Befunde allmählich zu einem organischen Ganzen vereinigen lassen, und daß daher der Name Serologie für den ganzen Komplex nicht ganz unangebracht ist. Dieser Punkt spielt gerade in der Psychiatrie eine Rolle, wo wir uns nur tastend vorwärts bewegen können und wo gerade die Zusammenfassung verschiedener humoralpathologischer Methoden unter dem Namen der serologischen üblich ist. Der Name Humoralpathologie würde ungeeignet sein, da er zu weitgehend ist und einen Gegensatz gegenüber der Solidarpathologie in sich birgt.

Ich bin mir dabei vollkommen bewußt, daß die erwähnten Bezeichnungen nur etwas Vorläufiges darstellen, da wir die Beziehungen der Serumreaktionen zu jenen des übrigen Organismus noch zu wenig kennen. Auch der Ausdruck Spezifität wird in der Biologie und Biopathologie verschiedenartig gebraucht; wir sprechen von spezifischen Reaktionen auf dem Gebiet der Immunitätsreaktionen und verstehen darunter die spezifische Einstellung der Reaktion auf ein bestimmtes Bakterium oder Gift. Wir sprechen ferner von Spezifität bei den Fermenten und verstehen darunter seit Emil Fischer, daß das Ferment und der Körper, der durch das Ferment beeinflußt wird, wie Schlüssel und Schloß zueinander passen. Wir sprechen aber auch von spezifischen Reaktionen, indem wir annehmen, daß bestimmte Serumreaktionen nur bei bestimmten Krankheiten vorkommen.

Diese Zeilen sollen nur dazu dienen, um zu zeigen, wie sehr unsere Terminologie hinter der Entwicklung des ganzen Gebietes zurückgeblieben ist, und daß es daher nötig ist, sich über manche Ausdrücke zu verständigen.

## 2. Historisches.

Die Geschichte unseres Gebietes wird meist auf Hippokrates zurückgeführt, der als Begründer der Humoralpathologie angesehen wird. Freilich handelte es sich hierbei nicht um die Erforschung der Körperflüssigkeiten, sondern um rein theoretische Spekulationen über die Ursachen der Erkrankungen. So nahm bekanntlich Hippokrates im Anschluß an Empedokles an, daß Störungen der „vier Kardinalsäfte" es sind, die die Erkrankungen hervorrufen, und es war ein vorauseilender Gedanke des Hippokrates, daß er diese Entstehung auch für die Gehirnkrankheiten, speziell die Geisteskrankheiten, voraussetzte. Den Gegensatz zu diesen Anschauungen stellen jene des Asklepiades dar, der in den Bewegungen der festen Teilchen des Organismus die Ursache der Erkrankungen sah. Diese Ansichten wurden unter dem Namen der Solidarpathologie jenen des Hippokrates gegenübergestellt. Die beiden Theorien mußten hier vorangestellt werden, weil sie die Grundlage für manche Diskussionen bis in die neueste Zeit geboten haben; eine Anregung zu Untersuchungen der Körperflüssigkeiten haben sie nicht gegeben.

Für das Gebiet der Immunitätsforschung wäre noch eine alte Erfahrung niederzulegen: Mithridates war es schon bekannt, daß man sich gegen gewisse Gifte schützen könne, indem man sie täglich in kleinen, noch unwirksamen Dosen zu sich nimmt. Diese Tatsache scheint auch andern alten Völkern

bekannt gewesen zu sein, und auch wilde Volksstämme verfügen über ähnliche Erfahrungen.

Noch im Laufe des Altertums gerieten die weitblickenden Anschauungen des Hippokrates und seiner Schule in Vergessenheit und auch das Mittelalter brachte hierin keine Fortschritte. Zwar standen einzelne Schulen wie jene zu Salerno und zu Montpellier unter dem Einfluß hippokratischer Gedanken, aber die gesamte Medizin war damals zu sehr in der Hand der Geistlichkeit, als daß es zu ernster wissenschaftlicher Arbeit gekommen wäre.

Zu bemerken wäre noch, daß in der letzten Hälfte des Mittelalters die Bearbeitung der Arzneimittellehre begann, die ersten Apotheken entstanden und unter dem Einfluß der Byzantiner und Araber der Grund zum Studium der Alchimie gelegt wurde; auch entwickelte sich in den letzten Zeiten des Mittelalters manch wichtige Idee, die dann in der Neuzeit in die Tat umgesetzt wurde. So wurde schon zu Ende des Mittelalters die Bedeutung von Quarantäneanstalten bei ansteckenden Seuchen erkannt und auf Majorca 1474 ein Pestspital errichtet.

Ein größerer Aufstieg macht sich aber zu Beginn der Neuzeit bemerkbar; die Medizin stand jetzt unter der Herrschaft denkender Beobachtung, und wir sehen nun das Aufblühen der Chemie, Physik, Physiologie und der pathologischen Anatomie. Die Naturwissenschaften gewinnen allmählich Einfluß auf die Medizin und die Herrschaft des Aberglaubens, der Religion und der Philosophie hört auf. Eine der hervorstechendsten Persönlichkeiten zu Beginn der Neuzeit war Paracelsus, dessen Theorien zwar sehr viel Phantastisches enthalten, der aber in seiner Praxis viel Neues gelehrt hat und der bezüglich der Lebensvorgänge sich alchimistischen Vorstellungen näherte.

Im 17. Jahrhundert sehen wir die theoretische wie praktische Medizin sich sehr erfolgreich weiter entwickeln. Im Vordergrunde stehen die Entdeckung des Blutkreislaufes durch Harvey, der physiologischen Grundlagen der Zeugung und Entwicklung und, was für unser Gebiet ganz besonders wichtig ist, die Fortschritte der Chemie. Auch die medizinischen Systeme wurden durch diese Entwicklung beeinflußt, so daß iatrochemische System des Sylvius de Boë, aus dem sich die iatrochemische Schule entwickelte. Dieses System knüpft an die Lehre des Hippokrates an, setzt aber an Stelle der „vier Kardinalsäfte“ drei Flüssigkeiten: Speichel, Pankreassaft und Galle. Bei der Zusammenwirkung dieser Flüssigkeiten wird der Gährung und Efferveszenz, sowie der Säure und dem Alkali besondere Bedeutung zugesprochen. Das Blut aber ist nach Sylvius der Hauptplatz für die Abwicklung aller Prozesse des gesunden und kranken Lebens.

Besonders hervorzuheben ist, daß Sylvius und die Chemiater der „Fermentation“ eine wichtige Rolle zusprachen; so führten sie die Magenverdauung auf diesen Vorgang zurück und nahmen an, daß die meisten Krankheiten durch „animale Fermentation“ zustande kämen. Wenn auch damals das Wort „Ferment“ noch nicht in dem Sinne gebraucht wurde, wie heute, so waren doch mmerhin diese Anschauungen die Vorläufer der heutigen. Auch der Schüler des Sylvius, Thomas Willis, legte auf die Beschaffenheit des Blutes ein großes Gewicht und hantierte vorwiegend mit chemischen Begriffen. Der berühmte Sydenham stand ebenfalls ganz auf humoral-

pathologischem Standpunkt. Nach ihm werden die meisten Krankheiten durch Abnormitäten der Körperflüssigkeiten hervorgerufen. Eine besondere Rolle spielt hierbei das Blut, indem bei epidemischen Krankheiten eine Entzündung des Blutes angenommen wurde, bei anderen krankhaften Prozessen eine schleimige Beschaffenheit dieser Flüssigkeit. Von Interesse ist, daß Sydenham in dem Hautausschlag bei gewissen Infektionskrankheiten den Ausdruck der Heilbestrebungen der Natur sah. Er wendete auch sehr häufig den Aderlaß an. Einen neuen Begriff führte Boerhave ein, indem er auf die Wichtigkeit der Blutstockung in pathogenetischer Beziehung hinwies.

Von Bedeutung für unser Gebiet ist auch, daß um diese Zeit die mikroskopische Beobachtung eingeführt wurde. 1665 sah Malpighi den kapillaren Kreislauf zum ersten Male und entdeckte die roten Blutkörperchen, deren Morphologie von Leeuwenhoek eingehender erforscht wurde. Um diese Zeit wurden ferner die männlichen und weiblichen Geschlechtsdrüsen in ihrem Bau genau beschrieben. Auch eine genauere Kenntnis der Infektionskrankheiten verdanken wir dieser Zeit. Die Wichtigkeit der Veränderungen der Körperflüssigkeiten spielen auch in dem mechanisch-dynamischen System Hoffmanns eine Rolle. Zu Beginn des 18. Jahrhunderts wurde durch Cullen die Grundlage zur Neuropathologie gelegt, wenn er auch freilich den Veränderungen der Nervenkraft eine Funktion bei fast allen Erkrankungen zuwies.

Die nun folgende Zeit weicht durch die Annahme naturphilosophischer und vitalistischer Prinzipien in der Medizin immer mehr von den Bahnen der Humoralpathologie ab. Dafür aber zeigen die Hilfswissenschaften der Medizin eine intensive Entwicklung.

Einen sehr großen Einfluß übte die Persönlichkeit Albrecht v. Hallers aus, der die Gesetze der Sensibilität und Irritabilität aufstellte. Für unser Gebiet ist der Name Hallers auch deswegen von Bedeutung, weil er im Jahre 1766 in seiner „Physiologie des Menschen“ zum ersten Male das Vorhandensein des Liquor cerebrospinalis erwähnte. Im ersten Drittel des 18. Jahrhunderts wurde auch der Blatternimpfung Aufmerksamkeit geschenkt. Diese geht schon auf die alten Inder zurück, die mit dem Eiter an Blattern Erkrankter oder schon Geimpfter Gesunde vor Ansteckung zu schützen suchten. Auch andern alten Völkern war ein solcher Impfmodus bekannt. Timoni in Konstantinopel berichtete über natürliche Blatternimpfungen; es folgten dann Versuche in allen Ländern. Aber ihre wirkliche Bedeutung errang die Impfung erst, als Jenner im Jahre 1789 seine Untersuchungen über die Kuhpockenimpfungen veröffentlichte.

Im 19. Jahrhundert macht sich eine bemerkenswerte Entwicklung der Chemie geltend. Ganz besonders wichtig ist, daß von Bercelius die katalytische Wirkung oder wie er sie nannte, die „katalytische Kraft“ entdeckt wurde. Die schnelle Entwicklung der chemischen Wissenschaft, speziell der organischen Chemie, beeinflußte auch die Medizin weitgehend. Freilich stand die Medizin dieser Zeit noch ganz unter dem Einfluß naturphilosophischer Theorien und französischer Lehren. Die Homöopathie Hahnemanns konnte sich nach anfänglichen Erfolgen nicht behaupten; wenn in der heutigen Immunbiologie von manchen Forschern ein Anklang an Hahnemannsche

Ideen gefunden wird, so beruht es unseres Erachtens auf Mißverständnissen. Andral beschäftigte sich in der Mitte des 19. Jahrhunderts mit der Chemie des Blutes, deren Begründer er ist. Rokitansky, der die pathologisch-anatomische Richtung einführte und sich in energischen Kontrast zur Naturphilosophie setzte, schuf eine neue Krasenlehre, das heißt, er stellte die Lehre einer Reihe krankhafter Mischungen und Veränderungen der Körpersäfte auf; den „Krasen“ stellte er die „Stasen“ gegenüber.

Eine neue Aera trat für die Medizin ein, als durch Virchow die Zellularpathologie eingeführt wurde, wodurch besagt war, daß die Zelle nicht nur der Sitz der Lebensvorgänge sei, sondern daß auch Störungen des Zellebens die Krankheiten hervorrufen. Er stellte sich dadurch in einen gewissen Gegensatz zur Humoralpathologie, der besonders dadurch unterstrichen wurde, daß zu jener Zeit die Immunitätsforschung ihre ersten großen Taten zu verrichten begann. Virchow selbst stellte es zur Diskussion, ob die im Serum gefundenen neuen Kräfte von Zellen abstammten oder nicht.

In den Achtzigerjahren des 19. Jahrhunderts hatte sich nämlich eine Methode der Bekämpfung der Infektionskrankheiten herausgebildet, die darin bestand, daß man die betreffende Krankheit durch Einimpfung der abgeschwächten Erreger in einer ganz leichten Form hervorrief. Es war das große Verdienst Pasteurs, derartige Versuche der Impfung gegen Wut, Hühnercholera, Rotlauf und Milzbrand ausgeführt zu haben. Ein weiterer Fortschritt war es dann, als es Behring gelang, durch Übertragung des Blutes geimpfter Tiere auf Menschen und Tiere eine schon im Gange befindliche Infektion zu bekämpfen und bei nicht vorhandener Infektion vorbeugend zu wirken. Es war also bewiesen, daß die wirksamen Stoffe sich in solchen Fällen im Blute befinden und damit war der Grund gelegt zu der Durchforschung des Blutes und des Blutserums auf derartige Körper.

Es gelang dann weiter, durch Injektion von Bakteriengiften im Blute Gegengifte zu erzeugen, die sogenannten Antitoxine, Entdeckungen, die wir Behring, Roux und Ehrlich verdanken. Durch Metschnikoff wurde ferner die Aufmerksamkeit auf die Tätigkeit der Leukozyten im Kampfe gegen die Bakterien gelenkt. Es zeigte sich aber weiter, daß man die Wirksamkeit des Serums erkrankter oder künstlich infizierter Menschen und Tiere nicht nur durch den Impfversuch beobachten, sondern auch im Reagenzrohr und unter dem Mikroskop studieren könne. So wiesen Grube und Durham im Jahre 1896 nach, daß beim Versetzen von Bakterien mit dem entsprechenden Serum eine Flockung auftritt, die schon makroskopisch sichtbar ist, unter dem Mikroskop aber besonders deutlich wird. Die Körper, die diese Erscheinungen hervorrufen, wurden Agglutinine genannt. Es zeigte sich aber weiter, daß auch bei der Einführung von Eiweiß in den Organismus im Blutserum Stoffe entstehen, die imstande sind, im Reagenzglas das gleiche Eiweiß niederzuschlagen. Kraus, der diese Stoffe entdeckte, nannte sie Präzipitine. Ein weiterer Fortschritt war, als Belfanti und Carbone sowie Bordet beobachteten, daß die parenterale Einverleibung von Zellen im Serum Stoffe hervorruft, welche imstande sind, die Zellen aufzulösen. Von ganz besonderer Bedeutung sind neben den Bakteriolysinen die Hämolysine geworden. Buchner wies nach, daß zum Zustandekommen derartiger Vorgänge ein thermo-

labiler Körper im Serum notwendig ist, den er Alexin (Komplement) nannte. Zur Erklärung dieser biologischen Vorgänge wurde von Ehrlich die geniale Seitenkettentheorie erdacht. Von besonderer Bedeutung für unser Gebiet ist auch die Anaphylaxie, d. h. die Erscheinung der Überempfindlichkeit des vorbehandelten Organismus gegenüber der parenteralen Einverleibung gewisser Stoffe, besonders Eiweißkörper. Diese Erscheinung wurde zuerst von Morgenroth und Magendie beschrieben; von Richet stammen die ersten eingehenden Versuche, sowie die Namengebung.

Wir sehen also hier eine stürmisch fortschreitende Entwicklung von Kenntnissen, die bisher unbekannte Serumkörper von ungeahnter Wirksamkeit betrafen. Daneben waren die ersten Erkenntnisse auf dem Gebiete der inneren Sekretion gemacht worden. So hatte Addison im Jahre 1855 das nach ihm benannte Krankheitsbild beschrieben, war ferner durch die Arbeiten von Gull, Ord und Charcot das Myxödem bekannt geworden und hatten Kocher und Reverdin den Ausfall der Schilddrüsensekretion als Ursache dieser Erscheinung festgestellt. Schon im Jahre 1886 vermutete Möbius, daß die Basedowsche Erkrankung durch die gesteigerte Tätigkeit einer Blutdrüse hervorgerufen werde und im Jahre 1889 drückte Brown-Séquard den Gedanken aus, daß von den Blutdrüsen Stoffe an das Blut abgegeben würden, die andere Organe in weitgehender Weise beeinflussen können. So war also gezeigt worden, daß das Blut der Sitz von Körpern ist, die man Hormone nennt und die eine große Bedeutung in Gesundheit und Krankheit spielen. Durch die Untersuchungen von Liebig, Kühne, Buchner u. a. war schließlich die Bearbeitung der Fermente und Enzyme weiter gefördert worden. Durch die Arbeiten Gmelins, Fehlings und Hoppe-Seylers war die Chemie in die Physiologie übernommen und so eine physiologische Chemie geschaffen worden.

Wir stehen jetzt ungefähr an der Wende des 19. Jahrhunderts und sehen, welche hervorragende Entwicklung alle jene Teilgebiete der Wissenschaft genommen hatten, die sich mit der Erforschung der biologischen Phänomene im Blute beschäftigen. Da wir aber die Bedeutung der Serologie für die Psychiatrie zu besprechen haben, so müssen wir jetzt haltmachen, um einen kurzen Blick auf die Entwicklung der Psychiatrie zu werfen.

Bekanntlich war die Psychiatrie, trotzdem Hippokrates schon seinerzeit weit vorauseilende Ansichten über Wesen und Entstehung der Geisteskrankheiten hatte, im Mittelalter ganz in die Hand der Mystik, Philosophie und Religion gegeben. Zu Beginn der Neuzeit bemühten sich zwar Paracelsus, Boerhave und Cullen in dieses Gebiet Licht zu bringen, aber ohne Erfolg. Noch zu Beginn der 19. Jahrhunderts lehrte Heinroth, der erste Inhaber eines psychiatrischen Lehrstuhls in Deutschland, daß die Geisteskrankheiten immer durch Sünden und Schuld hervorgerufen seien. Wir müssen daher Jacobi und Nasse, den Häuptern der „somatischen" Schule, dafür sehr dankbar sein, daß sie lehrten, daß die Geistesstörungen Krankheiten des Gehirns sind und daß ihre Ursachen in krankhaften Zuständen außerhalb des Gehirns zu suchen sind. Denn erst diese beiden Männer haben es ermöglicht, daß die Psychiatrie mit der übrigen Medizin und den Naturwissenschaften in Fühlung treten konnte und daß nun auf dem Gebiete der Irrenheil-

kunde Forschungsmethoden möglich waren, wie sie die übrigen Fächer der Medizin bereits besaßen. So konnte denn jetzt auch die Gehirnanatomie und Gehirnhistologie bearbeitet werden und es konnte an die Schaffung klinischer Systeme herangetreten werden (Griesinger, Kahlbaum, Fürstner, Wernicke, Kraepelin). Und so waren auch die Möglichkeiten gegeben, mit den biologischen Forschungsmethoden in Verbindung zu treten.

Dank der klinischen Durcharbeitung, die die Psychiatrie nun gefunden hatte, war man zur Aufstellung von Krankheitsgruppen gekommen und forschte eifrig nach ihren Ursachen. Ganz besonders das Krankheitsbild der Paralyse wurde immer schärfer umrissen, zumal auch Nissl und Alzheimer ein charakteristisches histologisches Bild des Gehirnbefundes der Paralyse beschrieben hatten. Es war jetzt eine Frage der Forschung, ob jede Paralyse eine vorausgegangene Syphilis als conditio sine qua non haben müsse. Dieser Fragestellung kam nun die Serologie entgegen. Im Jahre 1906 war es Wassermann und Bruck gelungen, das Modell der Bordet-Gengouschen Komplementbindungsmethoden auf die Serodiagnose der Syphilis zu übertragen, indem sie als Antigen Extrakte aus der Leber syphilitischer Föten verwendeten. Diese Methode machte ihren Siegeslauf durch die ganze Welt und sie wurde an psychiatrischem Material zuerst von F. Plaut angewendet, der durch den Nachweis, daß so gut wie jede Paralyse eine positive Wa. R. im Blute hat, den letzten Schlußstein zur Sicherung der Erkenntnis beibrachte, daß jeder Paralyse Syphilis vorausgehen muß. Dadurch war auch ermöglicht, daß die Psychiatrie an den wichtigen und erfolgreichen Fortschritten der Serodiagnostik der Syphilis, die die folgenden Jahre in reicher Fülle brachten, teilnehmen konnte und auch ihrerseits manchen Baustein zu diesem Gebäude beitragen durfte.

Ein ganz neues, für die Psychiatrie besonders bedeutungsvolles Forschungsgebiet wurde ihr und der gesamten Medizin im Jahre 1891 eröffnet, als es Quincke durch die Einführung der Lumbalpunktion gelang, den Liquor cerebrospinalis in relativ einfacher Weise einer eingehenden Untersuchung zugänglich zu machen. Zwar wurde anfänglich die Lumbalpunktion nur von Internisten ausgeführt und diente hauptsächlich therapeutischen Zwecken. Eine besondere Bedeutung für die Psychiatrie und Neurologie gewann dieser Eingriff erst, als im Jahre 1901 Widal, Sicard und Ravaut eine Vermehrung der Liquorzellen bei den syphilogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems feststellen und damit den Grund legten zu eingehenden Untersuchungen dieser Flüssigkeit. In Deutschland waren es Nissl, Siemerling, Nonne u. a., die dieses neue Gebiet in erfolgreicher Weise in Angriff nahmen. Dadurch nun, daß man immer neue Eigenschaften dieser interessanten Flüssigkeit kennen lernte, die Ergebnisse der Liquoruntersuchung bei einem immer größeren Kreise von Erkrankungen erfolgreich waren, entwickelte sich nun ein Forschungsgebiet, das gleich extensiv wie intensiv bearbeitet wurde. Vor allem war es ein wichtiger Fortschritt, als Wassermann und Plaut im Jahre 1906 nachwiesen, daß die Wa. R. sich auch mit Liquor ausführen läßt. So wurde denn der Liquor nicht nur in biologischer, sondern auch in morphologischer, chemischer, physikalischer und kolloidchemischer Beziehung intensiv bearbeitet.

Beide Flüssigkeiten, Blut wie Liquor, nahmen an den Entwicklungen teil, die die erfolgreiche Bearbeitung der Eiweißchemie durch Hofmeister und seine Schule, der Fermentchemie durch Emil Fischer und Abderhalden, der Kolloidchemie durch Wo. Ostwald, Bechhold, Zsigmondy, um nur ein paar deutsche Autoren zu nennen, ergab; die Beziehungen zwischen diesen Gebieten wurden durch die Arbeiten von H. Sachs, Weichardt u. a. aufs beste gefördert.

Da sich ferner in der Psychiatrie immer mehr gezeigt hatte, daß die innere Sekretion bei der Entstehung der Psychosen eine große Rolle spielt, kam es von selbst, daß die Forschungsmethoden dieses Gebietes auch in der Irrenheilkunde immer mehr bearbeitet wurden und auch die moderne Konstitutionsforschung weist mit Nachdruck auf die Blutdrüsenlehre hin.

Im einzelnen können wir hier nicht ausführlicher auf Wesen und Eigentümlichkeiten der modernen serologischen Forschung in der Psychiatrie eingehen. Es war lediglich Zweck dieser historischen Einleitung, zu zeigen, aus welchen Anfängen sich der heutige Stand dieser Sonderdisziplin der Irrenheilkunde entwickelt hat. Eine nähere Beschäftigung mit dem Ergebnisse im 20. Jahrhundert wird erst möglich sein nach Erörterung der einzelnen Methoden und ihrem Resultate. Es wird dann auch der Platz für eine Diskussion und Problemstellung gegeben sein.

# II. Allgemeiner Teil.

## 1. Methoden und allgemeine Ergebnisse.

### a) Spezifische humorale Veränderungen.

#### aa) Immunitätsreaktionen.

Wenn wir auch heute auf dem besten Wege sind, die Immunitätserscheinungen als kolloidchemische Phänomene aufzufassen, so ist doch, wie es auch in den meisten Büchern geschieht, zur Einteilung dieser Erscheinungen die Ehrlichsche „Seitenkettentheorie" am geeignetsten. Wir werden uns daher in diesem Abschnitt auch an sie halten. Dabei muß hervorgehoben werden, daß wir die Flockungsreaktionen zur Syphilisdiagnose erst im Anschluß an die Wassermannsche Reaktion abhandeln wollen.

Bezüglich der Toxine und Antitoxine wäre zu erwähnen, daß echte bakterielle Toxine und Antitoxine in den Körpersäften nur bei den Infektionskrankheiten eine Rolle spielen und daher nicht ausführlicher erwähnt werden können. Von einzelnen Autoren, z. B. Allers, werden die in den sogenannten neurotoxischen Seren vorkommenden giftigen Stoffe als echte Toxine aufgefaßt. Ich befinde mich aber in Übereinstimmung mit Dieudonné und Weichardt in der Anschauung, daß es sich bei den Neurotoxinen um Zytolysine handelt, da sie nach Einverleibung von Körperzellen entstehen und gegen solche gerichtet sind. Auch die Kenotoxine Weichardts werden wir nicht zu den echten Toxinen rechnen können; über beide Körper wird daher an anderer Stelle (Seite 91) zu sprechen sein. Ebenso über die Frage der Toxizität der Körperflüssigkeiten bei Psychosen.

Gehen wir nun zu den Präzipitinen und Agglutininen über, so wäre zuerst der für unser Gebiet wichtigen Frage zu gedenken, ob und wieweit sich im Blute von Syphilitikern der verschiedenen Stadien Agglutinine gegen Spirochäten auffinden lassen. Diese Frage ist nur von wenigen Autoren bearbeitet worden. Der Grund dafür liegt in den Schwierigkeiten der Züchtung geeigneter Spirochätenstämme.

Wir haben zu unterscheiden zwischen jenen Autoren, die zu ihren Versuchen Spirochäten aus Krankheitsprodukten und jenen, die Kulturspirochäten verwendeten; ferner wurde gearbeitet mit dem Krankenserum und mit dem Serum vorbehandelter Kaninchen. (Siehe Tabelle I.)

Tabelle I.

Spirochätenagglutination bei Syphilis.

| Autoren | Einwirkung von Krankenserum | | Einwirkung von vorbehandeltem Kaninchenserum | |
|---|---|---|---|---|
| | auf Kranken-spirochäten | auf Kultur-spirochäten | auf Kranken-spirochäten | auf Kultur-spirochäten |
| Landsteiner und Mucha | normales wie Syphilitikerserum hemmt | | stärker wirksam als nicht vorbehandeltes Serum | |
| Zabolotny und Maslakowitz . . . . . | Agglutinat. | | | |
| Touraine . . . . . | Agglutinat. | | | |
| Hoffmann . . . . | negativ | negativ | | |
| Uhlenhut und Mulzer . | | negativ | | |
| Scholz, Salzburger und Beck . . . . . | behandelte Syphilitiker negativ | | | |
| Nakano . . . . . | | | | Agglutinat. |
| Arnheim . . . . . | | | | negativ |
| Kißmeyer . . . . | | spezifische Agglutinat. | | bis zu 1:200.000 positive Agglutination |
| Zinßer . . . . . . | | Agglutinat. bei Syphilitikern und Normalen | | Agglutinat. |
| Hopkins . . . . . | | ebenso | | Agglutinat. |
| Kolmer . . . . . | nichts Sicheres | spezifische Agglutinat. | | Agglutinat. |

Die Ergebnisse finden sich deutlich in der Tabelle I dargestellt; erwähnt sei nur daß Kißmeyer 19 Sera und 1 Liquor von Syphilitikern sowie 10 Normalsera und 2 normale Rückenmarksflüssigkeiten auf Spirochätenagglutinine untersucht hat. Er fand eine spezifische Agglutination nur in Fällen von Lues; sie war nicht konstant vorhanden, aber in allen Stadien nachweisbar. Zinßer und Hopkins, sowie Scharnke und Ruete haben nun versucht, die Spirochäten, die sie aus den Produkten von Lues I oder Lues II gewannen, auf ihre Beeinflussung durch Serum oder Liquor von Lueskranken,

speziell Paralytikern, im Dunkelfelde zu untersuchen. Eine nennenswerte Agglutination wurde von ihnen nicht nachgewiesen, dagegen fanden sie, daß jedes Serum, auch das von Gesunden, die Spirochäten immobilisiert. Syphilitikerserum unterscheidet sich nur dadurch vom normalen, daß es auch in inaktivem Zustand die Spirochäten unbeweglich macht. Für den Liquor waren die Ergebnisse etwas unregelmäßig, doch schien der normale Liquor, wenn auch langsam, zu immobilisieren; besonders deutlich wirkte Liquor von Lues II mit subjektiven Erscheinungen von Seiten des Z. N. S. und paralytischer Liquor, zumal wenn die Wa. R. positiv war, in welchen Fällen seine Wirkung auch durch Inaktivierung nicht abgeschwächt wurde. Interessant ist auch, daß in manchen Fällen von Paralyse der Liquor die Spirochäten viel stärker und schneller unbeweglich machte, als das Blutserum. Die immobilisierende Kraft des Liquors wurde bei Paralyse konstant beobachtet. Es wäre zu wünschen, daß derartige Untersuchungen in größerem Umfange ausgeführt werden würden, da sie uns vielleicht wertvolle Aufschlüsse über die Immunitätsverhältnisse der Körperflüssigkeiten in verschiedenen Stadien der Lues geben dürften.

Andere Agglutinationserscheinungen, speziell solche in der Zerebrospinalflüssigkeit, sind für die Psychiatrie nicht von Bedeutung, da sie nur bei der infektiösen Meningitis beobachtet worden sind. Dagegen liegen interessante Ergebnisse bezüglich der Hämagglutinine vor. Weil und Kafka sahen bei Anstellung der Hämolysinreaktion nur echten Hämagglutination, und zwar nur bei Paralyse. Kafka hat eingehende diesbezügliche Untersuchungen gemacht und gefunden, daß bei genügend hoher Sensibilisierung der roten Hammelblutkörperchen jeder Liquor hämagglutiniert, die wassermannpositiven Paralytikerlumbalflüssigkeiten aber stärker. Bezüglich der Präzipitine wäre an Versuche von Fornet und Schereschewsky zu erinnern, die der Annahme waren, daß im Blute der Frühsyphilitiker sich das Präzipitinogen, in jenem der Spätsyphilitiker (Paralyse, Tabes) das Präzipitin fände und die daher durch Überschichtung des einen mit dem anderen Serum eine Präzipitationsreaktion zu erhalten geglaubt hatten. Diese Annahmen haben sich in der Praxis jedoch nicht bewährt[1]). Auf eine andere Präzipitationserscheinung mit Organextrakten wird bei den Flockungsreaktionen einzugehen sein.

Über eine für die Psychiatrie anscheinend sehr bedeutungsvolle Präzipitationsreaktion berichtete Geißler im Jahre 1910 aus der Aschaffenburgschen Klinik. Er injizierte kräftigen Kaninchen das Blut von Geisteskranken, und zwar von Manisch-Depressiven, Epileptikern, Hebe-

[1]) Ellinger (Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 45) hat präzipitierende Antisera durch Injektion von Kaninchen mit Liquor oder Blut von Paralytikern und Normalen hergestellt und diese im Präzipitations- und Komplementbindungsversuch gegenüber wassermannpositiven und -negativen Spinalflüssigkeiten und Seren geprüft. Die Liquorantisera nichtsyphilitischer Herkunft reagierten negativ mit negativen und positiven Rückenmarksflüssigkeiten wie Seren. Die Paralysenliquorantisera zeigten mit wassermannpositiven Rückenmarksflüssigkeiten ein stark positives, gegenüber wassermannnegativen ein negatives oder sehr schwaches Ergebnis, während sie mit Seren stets positiv reagierten, wobei die positiven Sera stärker waren.



phrenen, Katatonikern und Paralytikern fünf- bis sechsmal intraperitoneal mit Intervallen von 5 bis 6 Tagen. Es wurde nun untersucht, ob die betreffenden Psychosenantisera mit ihren spezifischen Antigenen eine andere Reaktion geben, als mit dem Blutserum eines Nicht-Geisteskranken. Zur Unterstützung der Präzipitinreaktion wurde auch die Komplementbildung herangezogen. Geißler faßte seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen:

1. Im Blutserum von Geisteskranken mit Hebephrenie und Katatonie zirkulieren Stoffe, welche sich bei geistig Gesunden nicht finden,

2. diese Stoffe sind scheinbar eiweißartige Körper und dem Serum geistig Gesunder artfremd,

3. die im Blute der Hebephrenen kreisenden Körper sind jenen im Blute bei Katatonie nur zum Teil artgleich,

4. die Stoffe lassen sich mittels Vorbehandlung mit der Präzipitinreaktion nachweisen,

5. normale Sera, d. h. Sera von geistig Gesunden, sowie von körperlich Kranken und Geisteskranken anderer Psychosenkomplexe geben als Antigen angewendet diese Reaktion nicht,

6. die Serodiagnostik läßt soweit man nach diesen Untersuchungen schließen darf, nur die beiden angeführten Psychosen Hebephrenie und Katatonie als zusammengehörig erscheinen.

Die interessanten Versuche Geißlers sind leider ebenfalls nicht in größerem Maßstabe nachgeprüft worden; hier sei nur darauf hingewiesen, daß ihre Ergebnisse mit Resultaten späterer serologischer Methoden bis zu einem gewissen Grade harmonieren. In jüngster Zeit (1922) hat Fr. Th. Münzer die Geißlerschen Versuche nachgeprüft, ist aber zu dem Ergebnis gekommen, daß es nicht gelingt, im Blute von an Katatonie Erkrankten weder mit Präzipitation und Komplementbindung, noch durch Absättigungsversuche mit Präzipitinen spezifische Antigene nachzuweisen.

Wenn wir nun zu den Hämolysinen übergehen, so berühren wir damit ein Gebiet, das auch in der Psychiatrie sehr eifrig bearbeitet worden ist. Bekanntlich verstehen wir unter Hämolysinen Antikörper, die sich im Blute nach Vorbehandlung mit roten Blutkörperchen finden. Das komplexe Hämolysin besteht aus dem eigentlichen Antikörper, dem Ambozeptor, und dem Komplement. Ein komplexes Hämolysin finden wir normalerweise im Blute; wir nennen daher den dazugehörigen Ambozeptor den Normalambozeptor.

Im Experiment aber trennen wir Ambozeptor und Komplement um quantitativ arbeiten zu können. Da das Komplement thermolabil ist, läßt sich diese Trennung leicht durch Erhitzung auf 56 Grad (Inaktivierung) vornehmen. Wir arbeiten also mit dem inaktivierten Immunserum, das den Immunambozeptor enthält und verwenden als Komplementquelle frisches Serum. Für die meisten derartigen Versuche hat sich eingebürgert, daß man als Antigen rote Blutkörperchen des Hammels verwendet, als Immunambozeptor das inaktivierte Serum des Kaninchens, das mit Hammelblutkörperchen vorbehandelt worden ist, als Komplement frisches Meerschweinchenserum. Diese drei Reagenzien (hämolytisches System) geben, in geeigneten Mengen gemischt, vollkommene Auflösung der roten Blutkörperchen. Es wurde nun

gefunden, daß auch das Komplement aus zwei Bestandteilen zusammengesetzt ist, einem durch Salzsäure oder Kohlensäure fällbaren Körper, dem Mittelstück, und einem im Filtrat enthaltenen, dem Endstück. Beide geben, wieder miteinander zusammengebracht, die Komplementfunktion.

Veränderungen nun der normalerweise im Blute vorkommenden beiden Komponenten des Hämolysins wurden schon im Jahre 1911 zu gleicher Zeit von Eliasberg sowie Weil und Kafka festgestellt. Sie beobachteten nämlich, daß in einer Reihe von Paralytikerserien kein Komplement nachzuweisen ist. Die Methodik, um diese Phänomen darzustellen, war eine einfache: Es wurden absteigende Mengen des zu untersuchenden Serums mit der gleichen Menge einer Hammelblutaufschwemmung versetzt und die Hämolyse bei 37 Grad beobachtet. Trat keine Lösung auf, so wurde, um eventuell ein Fehlen des Normalambozeptors ausschließen zu können, das inaktive Serum mit Komplement und Hammelblut in einem Parallelversuch eingestellt. Kafka fand in weiteren Untersuchungen Komplementschwund in 34% der luischen, 17% der metaluischen und 0·5% der nicht syphilitischen Erkrankungen. Eine Aufhebung der Reaktionsfähigkeit des Normalambozeptors zeigte sich in 33% der Fälle von Lues und Metalues, während bei Nichtlues dieses Phänomen nur in 3 beziehungsweise 6% der Fälle zu beobachten war. Popoff sah Fehlen des Komplements in 75% seiner wassermannpositiven Luesfälle. Dazu ist aber zu bemerken, daß Popoff nur mit aktivem Serum arbeitete. Hieronymus, der hauptsächlich psychiatrisches Material untersuchte, fand Komplementschwund in 13%, Komplementmangel in ebenfalls 13% des Luikermaterials mit Einschluß der Paralyse, während bei Nichtsyphilitikern Komplementschwund in 0·1%, Komplementmangel in 0·5% der Fälle festgestellt wurde. Aufhebung der Funktion des Normalambozeptors fand sich in 17% der Luesfälle mit Einschluß der Paralyse, aber auch in 5% der Nichtluesfälle. Rössle, der ebenfalls hauptsächlich psychiatrisches Material bearbeitete, sah Komplementschwund in 30% der untersuchten Paralysefälle. Nathan, der bei seiner Methodik Komplement und Normalambozeptor nicht differenzierte, beobachtete bei Syphilitikerseren in 41·4% eine Herabsetzung des hämolytischen Titers. Von Interesse für dieses Gebiet war eine Arbeit von Mandelbaum, der feststellte, daß der Komplementgehalt im frischen, sofort nach der Gerinnung untersuchten Menschenserum stets der gleiche ist und daß pathologische Sera erst während der folgenden 24 Stunden ihr Komplement einbüßen. Unter diesen Fällen stehen nach Mandelbaum neben schweren körperlichen Erkrankungen die Luesfälle im Vordergrund, bei denen er den Komplementschwund in 55% der wassermannpositiven Sera fand. Kafka und Haas konnten im allgemeinen Mandelbaums Annahme bestätigen, fanden aber doch Ausnahmen, da sich in zwei Fällen schon in frischem Zustande Komplementmangel nachweisen ließ. Eicke hat dann das Gebiet ausführlich bearbeitet; er bestätigte die Angaben Mandelbaums und betonte die diagnostische Bedeutung des Komplementschwundes, da dieses Phänomen sich überwiegend bei Lues findet und an eine zerebrale Affektion denken läßt. Er wies auch auf die prognostische Bedeutung dieser Erscheinung hin. In einer zweiten Arbeit äußerte sich Eicke ausführlich über diese Versuche. Er sah den Komplement-



schwund in erster Linie in Fällen von Spätsyphilis, die keine oder eine ungenügende Behandlung durchgemacht hatten. In überwiegender Anzahl waren hier veraltete tertiäre Fälle betroffen, bei denen an Veränderungen innerer Organe zu denken war. „Das Fehlen beider Komponenten in Sonderheit der Normalambozeptormangel deutet auf eine syphilitische Veränderung des Zentralnervensystems" sagt Eicke. Als prognostisch wichtig fand er, daß sich bei vorhandenem Komplementschwund die Wa. R. ungemein hartnäckig erwies. Von Landmann hat in meinem Laboratorium das Gebiet nochmals bearbeitet und kam zu folgenden Schlüssen: Bei Frühlues findet sich ziemlich selten und in geringem Maße eine Verminderung des Komplementgehalts; bei Paralyse ist der Komplementmangel bedeutend häufiger und intensiver. Der Komplementschwund erfolgt meist extra corpus, ist aber nicht selten auch schon kurz nach der Blutentnahme nachweisbar. Die schützende Wirkung des Blutkuchens bei Erwärmung des Serums auf 37 Grad wird verursacht durch Stoffe, die größtenteils in den Blutkörperchen, in geringerem Grade aber auch im Blutplasma enthalten sind. Beim spontanen Zugrundegehen des Komplements ist meist noch ein Bestandteil nachzuweisen, und zwar das Mittelstück häufiger als das Endstück. Diese Widerstandsfähigkeit des Mittelstücks zeigt sich auch bei der 24 stündigen Erwärmung des Serums bei 37 Grad und beim halbstündigen Inaktivieren bei 56 Grad.

Überblicken wir die bisherige Literatur so müssen wir feststellen, daß es sich hier um Erscheinungen handelt, deren Ursache noch nicht geklärt ist, die aber mit den Veränderungen, die das Syphilitikerblut überhaupt bietet in innigem Zusammenhang stehen dürften. Da wir außer der Lues den Komplementschwund noch bei Erkrankungen sehen, bei denen es zu einer physikalischen Zustandsänderung der Globuline gekommen ist, und da wir seit Hans Sachs wissen, daß durch derartige physikalische Zustandsänderungen das Komplement inaktiviert werden kann, wäre eine solche Erklärung auch für unseren Fall denkbar. Es ist aber dagegen einzuwenden, daß die Beobachtung Mandelbaums nicht für diese Annahme spricht. Wir müssen daher die Erklärung dieses Phänomens weiteren Versuchen vorbehalten, die im Gange sind. Für die Praxis aber ist die geschilderte Erscheinung wertvoll, sie findet sich vorwiegend in ungenügend behandelten Fällen von Spätsyphilis, in erster Linie bei der Paralyse. Ein ständiges Fehlen des Komplements bei einem Latentsyphilitischen kann nach der Richtung hin verwertet werden, daß eine Späterkrankung des Z. N. S. droht, eventuell auch ein tertiärsyphilitischer Prozeß an den inneren Organen. Von Interesse ist auch die von mir gemachte Beobachtung, daß bei der Untersuchung einer großen Anzahl von kongenital-syphilitischen Schwachsinnigen der Alsterdorfer Anstalten bei Hamburg Komplementschwund nur dort nachzuweisen war, wo Erkrankungen des Z. N. S. bestanden. (Siehe Seite 157.)

Als Anhang zu diesen Erörterungen sei noch einer Reaktion gedacht, die zwar nur noch theoretisches Interesse hat, aber hier nicht unerwähnt gelassen werden kann. Much und Holzmann haben nämlich im Jahre 1909 unter dem Namen der Psychoreaktion eine Erscheinung beschrieben, die darin besteht, daß das Serum von an manisch-depressivem Irresein und an

Dementia praecox Leidenden imstande sei, die hämolytische Wirkung des Kobragiftes auf gewaschene Erythrozyten des Menschen zu hemmen. Die Nachuntersucher konnten den diagnostischen Wert der Reaktion nicht bestätigen. Zalozie cki führte ihre Entstehung auf Muskeltätigkeit zurück. Wenn diese Erklärung auch wohl nicht anzunehmen ist, so kann man heute praktischerseits aus einem positiven Ergebnis der Psychoreaktion doch bestenfalls nur auf hereditäre Belastung schließen. (Nonne.)

Unterschiede in bezug auf die Auslösung von Immunhämolysinen im Blutserum bei verschiedenen Psychosen glaubten Benedek und Deak gefunden zu haben. Sie spritzten 45 Kaninchen die Sera von 150 verschiedenen Personen in der Weise ein, daß den Kaninchen alle 5 Tage 8 bis 10 ccm des Serums intraperitoneal injiziert wurde. Die Autoren teilten die Ergebnisse der letzten Versuchsreihe mit, die 15 Kaninchen enthielt, von denen zwei mit normalem menschlichem Blutserum, sechs mit dem Blutserum von Paralytikern, sieben mit dem Serum von Kranken, die an Dementia praecox litten, behandelt worden waren. Nach einer sechsten Injektion wurde den Tieren Blut entnommen und zu ansteigenden Mengen nach Auffüllung auf 1 ccm je 1 ccm einer 5prozentigen Aufschwemmung normaler menschlicher roter Blutkörperchen sowie solcher, die einem Paralytiker- und einem Dementia praecoxserum entstammen, hinzugefügt. Die Röhrchen wurden zwei Stunden bei 37 Grad stehen gelassen und nach mehrstündigem Aufenthalte im Eisschrank abgelesen. Als Ergebnisse berichten die Autoren: Die Kaninchenimpfungen mit Paralytikerserum führten ständig zu 200 bis 500 Gramm Gewichtsverlust. In den hämolytischen Versuchen zeigte sich, daß die gegen Paralytikerserum gerichteten Immunsera am geringsten gegenüber paralytischen roten Blutkörperchen, die gegen Dementia praecox gerichteten jedoch am stärksten gegenüber Blutkörperchen von Dementia praecox Kranken hämolytisch wirkten. Diese Versuche sind wegen der wissenschaftlich anfechtbaren Versuchsanordnung von geringem Werte und es wäre daher wünschenswert, wenn eine Nachprüfung mit den nötigen Kontrollen stattfinden würde.

Von ganz besonderer theoretischer und praktischer Bedeutung sind die Untersuchungen auf Eigenhämolysine gegen rote Hammelblutkörperchen im Liquor cerebrospinalis geworden. Im Jahre 1900 hatte Lewandowsky mitgeteilt, daß der Liquor cerebrospinalis im Gegensatz zu den anderen Körperflüssigkeiten keine hämolytische Wirkung ausübe und daß blutfreier Liquor kein Komplement enthalte. F. Plaut konstatierte im Jahre 1909, daß sowohl das Komplement, wie auch die hammelblutlösenden Ambozeptoren des Blutes auch bei der Paralyse nicht in die Spinalflüssigkeit übertreten. Diese Angaben wurden von Cinea bestätigt. Danielopolu berichtete im Jahre 1911, daß normaler wie krankhafter Liquor cerebrospinalis die roten Blutkörperchen des Hundes vollkommen, jene des Kaninchens schwächer auflöse; mit Hammelblutkörperchen konnte er keine Hämolyse erzielen. Da dieses Phänomen durch Erhitzen auf 55 bis 70 Grad nicht gestört, doch mit Komplement nicht gearbeitet wurde, dürfte es sich hier nicht um echte Hämolysine gehandelt haben. In demselben Jahre konnten nun Weil und Kafka unter Zuhilfenahme gewisser Erfahrungen mit dem Kammerwasser bei Anwendung einer bestimmten Methodik

in der Zerebrospinalflüssigkeit der an akuten Meningitiden Erkrankten das komplexe Hämolysin und in jener der Paralytiker den hammelblutlösenden Normalambozeptor, selten auch das Komplement nachweisen. Die Methodik, die die Autoren anwendeten, war folgende:

Zu 10 ccm blutfreien und frischen Liquors wurde 1 ccm 5% Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen gesetzt. Nach guter Schüttelung wurden die Röhrchen auf zwei Stunden in den Brutschrank bei 37 Grad gesetzt und von Zeit zu Zeit geschüttelt. Hier sollte die Sensibilisierung stattfinden, d. h. es sollten sich die im Liquor etwa vorhandenen Normalambozeptoren an die roten Blutkörperchen binden; falls auch Komplement im Liquor vorhanden war, äußerte sich dies durch Auftreten von Hämolyse während des Brutschrankaufenthaltes. Nach Ablauf der zwei Stunden wurden die Röhrchen gut zentrifugiert, der überstehende Liquor abgegossen, nachgesehen, ob er sich gelblich gefärbt hatte (Komplementgehalt) und nun die Kuppe der roten Blutkörperchen auf 1 ccm mit 0·9 prozentiger Kochsalzlösung aufgefüllt. Es wurde nun gut durchgerührt und auf zwei Röhrchen verteilt, sodaß jedes 0·5 ccm der vorbehandelten Hammelblutaufschwemmung enthielt.

Zu diesen Röhrchen wurden nun vorher titrierte Mengen von Komplement hinzugesetzt. Für die Praxis hat sich die Methodik in der Form durchgesetzt, daß man von 5 ccm Liquor + $^1/_2$ ccm 5% Hammelblutaufschwemmung ausging, im übrigen so verfuhr, wie oben beschrieben und zu den sensibilisierten Hammelblutkörperchen jene Komplementmenge hinzusetzte, die im Vorversuch als erste gegenüber einem halben ccm 5% Hammelblutkörperchen keine Spur Lösung mehr zeigte. Die Röhrchen blieben nun drei Stunden im Brutschrank; jede Spur Lösung nach dieser Zeit mußte als Normalambozeptorgehalt des Liquor gedeutet werden. Natürlich war es unbedingt notwendig, daß der Liquor absolut blutfrei war, auch xanthochromer Liquor schloß die Bearbeitung aus.

Wie schon erwähnt, haben Weil und Kafka bei ihren ersten Untersuchungen, die sich mit den Lumbalflüssigkeiten von Normalen, an verschiedenen Psychosen Erkrankten, ferner Fällen von infektiöser nichtsyphilitischer Meningitis, Paralyse und älterer Lues cerebri beschäftigten, festgestellt, daß die akute infektiöse Meningitis dadurch charakterisiert ist, daß sich im Liquor Normalambozeptor und Komplement nachweisen läßt, während der Paralytikerliquor in 80 bis 90% der Fälle nur den Normalambozeptor, sehr selten das Komplement enthält. Nachuntersuchungen der Hämolysinreaktion erfolgten von Nonne, Hauptmann, Eichelberg, Kirchberg, Boas und Neve, C. Stern, Brückner, Zaloziecki, Mertens, Feiler, G. Salus, Schleißner u. v. a. Mertens stellte fest, daß die Hämolysinreaktion in 81% der Fälle bei Paralyse vorkommt; er sah sie aber auch in seltenen Fällen von Lues cerebri und Tabes. Boas und Neve fanden, daß bei Paralyse in 81% der Fälle Normalambozeptor im Blut vorkommt. Unter vier Fällen von Tabes wurde dreimal eine positive Reaktion im Liquor gefunden. In einer zweiten Arbeit kamen Boas und Neve zu folgenden Prozentzahlen: 73% für die Paralyse, 47% für die Tabes. Boas und Neve wiesen auch nach, daß die Hämolysinreaktion durch die Behandlung in hohem Maße beeinflußbar ist. Die Resultate der übrigen Autoren sind, um nicht zu

Tabelle II.

Hämolysinreaktion bei Syphilis.

| Autoren | Lues I | Lues I + II | Lues II | Lues III | Lues latens | Lues congen. | Paralyse | Tabes | Lues cerebri |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Weil und Kafka | | | | | | | 87% | | |
| Nonne | | | | | | | 66% | | negativ |
| Eichelberg | | | | | | | 56% | | |
| Hauptmann | | | | | | | 77% | | |
| Mertens | | | | | | | 81% | geringe Anzahl | ? |
| Boas und Neve I | negativ | | 38% | negativ | negativ | negativ | 73% | | 25% |
| „ „ „ II | negativ | 10% (1 von 9) | 14% | 15% | 7·5% | | 81% | 47% | |
| Brückner | | | | | | | 95% | | |
| Haas | | | | | | negativ | | | |
| Kafka | 20% 2 Fälle (1 Spur, 1 stark positiv) | negativ | 4% (nur Spuren) | 20% 2 Fälle (1?, 1 positiv) | 7% | 1 Fall (Hydrocephalus) | 97% | | negativ |
| C. Stern | | | negativ | | | | | | |
| Zaloziecki | | | | | | | 80% | 2 Fälle (1 positiv) | 60% (darunter 4 frühsyphilitische Meningitiden) |
| Kafka u. Rautenberg | | | | | | | | negativ | negativ |

Nur der Normalambozeptorgehalt ist berücksichtigt.

weitläufig zu werden, in Tabelle II niedergelegt. Hier sei nur noch eine Arbeit von Zalozieckі erwähnt, der auf Grund seiner Untersuchungen sich zu der Annahme berechtigt glaubte, daß die Hämolysinreaktion im Liquor cerebrospinalis stets mit einer Vermehrung des Gesamteiweißes einhergehe; er war daher der Meinung, daß die Hämolysinreaktion diagnostisch bedeutungslos sei, da sie durch die einfacheren und zuverlässigeren Eiweißreaktionen ersetzbar sei. Diese Annahme wurde von Weil und Kafka, Kafka und Rautenberg an Hand eingehender Untersuchungen bestritten und auch sämtliche Nachuntersucher haben sich dieser Meinung Zalozieckis nicht angeschlossen. Bezüglich des Vorkommens der Hämolysinreaktion bei Syphilis ohne klinische Erscheinungen von seiten des Z. N. S. sei auf die Arbeiten von Boas und Neve, C. Stern und Kafka hingewiesen, aus denen hervorgeht, daß hier eine positive Hämolysinreaktion sehr selten ist, meist nur in Spuren auftritt und deutlich nur dann vorhanden ist, wenn eine syphilitische Meningitis vorliegt.

Indem wir bezüglich weiterer Einzelheiten auf die Tabelle II verweisen, kommen wir zu folgender Zusammenfassung über die Hämolysinreaktion: Der Übertritt des komplexen Hämolysins kann sich bei allen Zuständen akuter Entzündung der Meningen finden, bei denen der Liquor schwer entzündliche Veränderungen zeigt (starke Zellvermehrung, positive Fibringlobulinreaktion, meningitische Kurvenform der Kolloidreaktionen, deutlich positive Reaktion nach Braun-Husler). Normalambozeptor und Komplement findet sich daher so gut wie immer bei der nicht syphilitischen akuten infektiösen Meningitis, ferner im frisch entzündlichen Stadium der Gehirnsyphilis und Tabes sowie bei den mit starken entzündlichen Erscheinungen des Liquor einhergehenden Prozessen der Frühsyphilis. Bei allen diesen Erkrankungen dauert aber der Gehalt an Normalambozeptor und Komplement im Liquor nur so lange an, als die akuten entzündlichen Liquorveränderungen bestehen. Dagegen ist es für die Paralyse charakteristisch, daß sie in einer hohen Prozentzahl der Fälle nur den Normalambozeptor im Liquor enthält, während Komplementgehalt selten ist. Dabei bleibt diese Erscheinung in allen Stadien der Krankheit gleichmäßig erhalten. Durch Behandlung wird die Hämolysinreaktion intensiv beeinflußt; dies ist freilich bisher nur für die Gehirnparalyse nachgewiesen. Die Stärke des Ausfalls der Hämolysinreaktion und ihr Auftreten überhaupt, steht weder in innigem Zusammenhang mit dem Eiweißgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit, noch zu den anderen Liquorreaktionen. Darüber haben Kafka und Rautenberg ausführliche Untersuchungen gemacht und gefunden, daß etwas engere Beziehungen des Normalambozeptorgehaltes nur zur Euglobulinfraktion bestehen, daß man aber, speziell bei der progressiven Paralyse in der Spinalflüssigkeit hämolytische Normalambozeptoren in der Übergangsstärke von $^1/_{200}$ bis $^1/_{12}$ unabhängig von dem Ausfall der Phase-I-Reaktion sowie der Methode nach Pandy, Noguchi, Braun-Husler, unabhängig ferner vom Gesamteiweiß und Zellgehalt, findet. Die pathogenetischen Folgerungen, die aus den Ergebnissen dieser Reaktion gezogen worden sind, werden später besprochen werden. Hier sei nur noch auf eine Arbeit von Feiler hingewiesen, der festgestellt hat, daß sich die Hämolysinreaktion mit den roten Blutkörperchen des Kaninchens nicht anstellen läßt.

Die Feststellungen von Weil und Kafka, daß sich im Liquor unter Umständen das hämolytische Komplement nachweisen läßt, regten Braun an, den Versuch des chemischen Nachweises des Mittelstückes des Komplements im Liquor zu versuchen. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß durch Dialyse, ferner durch Einwirkung von Salz- oder Kohlensäure (Brand, Hecker, H. Sachs, H. Braun) im aktiven Serum sich eine Fällung hervorrufen läßt, die hauptsächlich Globuline enthält und imstande ist, mit der überstehenden Flüssigkeit zusammen wieder die Komplementfunktion zu geben. Man nannte den ausgefällten Körper das Mittelstück des Komplements, während in der Restflüssigkeit das Endstück des Komplements angenommen und nachgewiesen wurde. Braun ging daher in Gemeinschaft mit Husler in der Weise vor, daß er zu einem ccm frischen Liquors 5 ccm $^1/_{300}$ Normalsalzsäure kubikzentimeterweise hinzusetzte. Eine auftretende Trübung zeigte eine positive Reaktion an. Diese Reaktion ist von großem praktischen Werte geworden, da sie am stärksten positiv bei akut entzündlichen Prozessen der Meningen ist, aber auch bei der Paralyse in einer großen Prozentanzahl noch deutlich positiv ist. Die theoretische Bedeutung der Braun-Huslerschen Reaktion wurde aber durch die Untersuchungen von Kafka, Göckel und Banchieri in besonderes Licht gerückt. Durch diese Untersuchungen wurde nämlich nachgewiesen, daß man durch hinzufügen von Endstück zu jedem Liquor, gleichgültig ob wassermannpositiv oder -negativ, Hämolyse sensibilisierter Hammelblutkörperchen erzielen könne. Optimale Dosen waren 0·5 bis 1·0 ccm $CO_2$ Endstück und 0·5 bis 1 ccm Liquor. Das Phänomen ist thermolabil, wie Kafka nachgewiesen hat, läßt sich durch Ätherschüttelung aus dem Liquor ausschalten und ist bei genügend hoher Sensibilisierung durch vorherigen Zusatz von roten Blutkörperchen adsorbierbar.

Es war durch diese Versuche nachgewiesen, daß jeder Liquor die biologische Mittelstückfunktion hat, ohne daß die Eiweißkörper, an die man diese Funktion geknüpft glaubte, sich im Liquor vorfinden müssen. Wenn also eine weitergehende praktische Bedeutung diesem Phänomen auch nicht zukommt, so ist es doch von theoretischer Wichtigkeit, weil es einen essentiellen Unterschied zwischen Serum und Liquor aufzeigt und die Eigenart des letzteren beleuchtet. Auch für die Theorie der Immunitätserscheinungen ist der geschilderte Befund nicht unwichtig.

In diesem Zusammenhang sei auch der Saponinreaktion von Hauptmann gedacht. Saponin ist nämlich imstande, in bestimmten Mengen tierische Blutkörperchen aufzulösen. Liquor bei bestimmten Erkrankungen des Z. N. S. vermochte nun diese Auflösung der roten Blutkörperchen zu hemmen, und zwar bei Hirn- und Rückenmarkstumoren in 100%, bei Hirnblutungen und -erweichungen in 85·7%, bei Tabes in 83%, bei Lues cerebri in 65%, bei multipler Sklerose in 46%, während normale Rückenmarksflüssigkeiten und solche von Epileptikern keine Hemmung der Saponinhämolyse zeigten. Hauptmann führte diese Hemmungswirkung auf Stoffe aus der Cholesterinreihe zurück. Auch diese Reaktion hat sich in der Praxis keinen Eingang geschaffen, da Nachuntersucher keine Regelmäßigkeiten in den Ergebnissen erzielen konnten.

Gehen wir nun auf andere Zytolysine ein, so wären an dieser Stelle die Neurotoxine ausführlicher zu erwähnen. Diese Körper werden erzeugt, indem man Tieren Gehirn- oder Nervensubstanz des Menschen einspritzt. Die Sera dieser Tiere wirken neurotoxisch, das heißt, sie rufen krankhafte Erscheinungen von seiten des Z. N. S., wie Krampfanfälle und Lähmungen, hervor und erzeugen auch histologisch nachweisbare Hirnveränderungen. Dabei ist die Wirkung meist so, daß das Serum wieder auf jene Tiere wirkt, mit deren Organen der Serumspender vorbehandelt wurde. Neurotoxische Sera wurden zuerst von Delezenne erzeugt. Er injizierte Enten Hundehirnemulsion und konnte nachweisen, daß das Serum der so vorbehandelten Enten, wenn es Hunden wieder einverleibt wurde, bei diesen Krampfanfälle und Veränderungen der Ganglienzellen erzeugte. Zu gleicher Zeit mit Centanni injizierte Delezenne Schafen Kaninchenhirnemulsion und spritzte das Serum Kaninchen intrazerebral ein. Centanni gelang auch die Erschöpfung des neurotoxischen Serums, indem er es mit normalem Kaninchengehirn zusammenbrachte.

Ferner konnte Centanni dadurch, daß er intravenöse Injektionen mehrere Tage hindurch wiederholte, ein Serum erzeugen, das das neurotoxische Serum zu neutralisieren vermochte. Über dieses Gebiet arbeiteten dann weiter Ravenna, der die Tierspezifität bestritt, Boeri und Cappiell, die die exzitierende Wirkung kleiner Mengen des neurotoxischen Serums auf das Z. N. S. beobachteten und Alter. Rossi beschäftigte sich dann ausführlich auf diesem Gebiete; er injizierte Meerschweinchen intrazerebral Emulsionen von grauer und weißer Hirnsubstanz des Hundes. Wurde nun Hunden das neurotoxische Serum der vorbehandelten Meerschweinchen in kleinen Dosen eingespritzt, so traten Krampfanfälle auf, denen ein Zustand von Stumpfheit folgte, worauf sich die Tiere wieder erholten. Wurden größere Serummengen eingespritzt, so waren auch die klinischen Erscheinungen intensiver. Aus weiteren Versuchen von Rossi ergab sich auch, daß eine Tierspezifität der neurotoxischen Sera anzunehmen ist. Hervorzuheben wäre nur noch, daß Schmidt durch intraperitoneale Injektion peripherer Nerven des Frosches bei Meerschweinchen ein Serum erzeugt zu haben angibt, das für periphere Nerven toxisch war, indem Funktionsstörungen und histologische Veränderungen der Nervenfasern auftraten.

Die interessanten Versuche über neurotoxische Sera bedürfen sehr der Überprüfung mit Hilfe moderner Methoden, und zwar sowohl was die klinischen Erscheinungen betrifft, wie auch in bezug auf die histologischen Veränderungen. Es wäre denkbar, daß die neurotoxischen Sera uns manche Aufklärungen geben könnten über die Pathogenese mancher Nerven- und Geisteskrankheiten; für die Epilepsie sind schon derartige Vermutungen ausgesprochen worden.

Gehen wir nun zu den Bakteriolysinen über, so spielen die im Serum befindlichen derartigen Körper in der Psychiatrie keine besondere Rolle. Dagegen wäre einiges über die Frage des Vorkommens der Bakteriolysine im Liquor zu sagen. Es sind bisher sehr wenige diesbezügliche Versuche gemacht worden, die zu hervorhebenswerten Ergebnissen geführt haben. Nur eine Arbeit verdient hier größeres Interesse, die von Margulies. Aus dieser geht hervor, daß der Liquor allein nicht bakteriolytisch wirkt,

aber diese Funktion ausüben kann, wenn ihm Leukozyten zugesetzt werden. Durch Erhitzen wird diese Wirkung bedeutend herabgesetzt; nach Einfrieren tritt auch eher das Umgekehrte ein, nämlich stärkste Akt vierung des Liquor auch nach Entfernung der Zellen durch Zentrifugieren. „Das ist ein neuerlicher Beweis, für die wichtige Tatsache, daß auch im lebenden Organismus der Liquor cerebrospinalis ein mächtiges und wirksames antibakterielles Schutzmittel werden kann."

Wir kommen nun zu dem wichtigen Gebiet der komplementbindenden Antikörper. Bekanntlich ist das Phänomen der Komplementbildung von Bordet und Gengou beschrieben worden, die nachweisen konnten, daß bei Hinzufügung von Komplement zu Bakterienextrakt und Krankenserum das Komplement nach späterer Hinzufügung von Immunambozeptor und roten Blutkörperchen nicht mehr Hämolyse hervorruft, wenn im Krankenserum der auf den Bakterienextrakt eingestellte Antikörper vorhanden war. Diese Reaktion wurde vor allem für die Typhus- und Choleradiagnose von großer Bedeutung. Nach der Ehrlichschen „Seitenkettentheorie" hat man sich ursprünglich den Prozeß in der Weise vorgestellt, daß hier gewissermaßen zwei Systeme mit Rezeptoren dritter Ordnung um das Komplement kämpfen. Das eine System ist Bakterienextrakt, Krankenserum als Ambozeptor und Komplement, das zweite System sind rote Blutkörperchen als Antigen, ein mit roten Blutkörperchen vorbehandeltes Immunserum als Ambozeptor und das Komplement. Sind im Krankenserum wirklich Antikörper enthalten, so wird das Komplement hier gebunden oder hierher abgelenkt, das hämolytische System kann sich daher nicht kompletieren, es tritt die sogenannte Hemmung der Hämolyse ein. Diese Anschauungen gelten heute in dieser Form nicht mehr.

Es gelang nun Wassermann und Bruck, die Methode von Bordet und Gengou in der Weise abzuändern, daß sie anstatt der Bakterien Extrakte aus erkrankten Organen verwendeten, und zwar vor allem tuberkulöse Drüsen und Lungengewebe. Durch die Ergebnisse, die Wassermann mit dieser Methode erzielte, wurde er auf den Gedanken gebracht, die Reaktion auch zur Serodiagnose der Syphilis anzuwenden, indem er in der Zusammenarbeit mit Bruck als Antigen Extrakte aus sicher syphilitischen Organen einsetzte. Auf diese Weise schufen Wassermann und Bruck eine neue Methode der Luesdiagnose und es ist nicht berechtigt, wenn die Franzosen und andere franzosenfreundliche Völker die Reaktion als Bordet-Wassermannsche bezeichnen. Bevor wir auf die mit der Wa. R. erzielten praktischen Erfolge eingehen, sei einiges über die Theorie der Reaktion gesagt. Die Annahme, daß es sich bei der Wa. R. ähnlich wie bei der Bordet-Gengouschen Methode um eine echte Antigen-Antikörperreaktion handelt, wurde bestritten, als es Weygandt, Marie und Levaditi, E. Weil, Kraus und Volk, sowohl wie Müller, Landsteiner und Pötzl gelang, mit wässerigen Extrakten aus normalen Menschenorganen, 1907 den letztgenannten Autoren mit alkoholischen Extrakten aus normalen Meerschweinchenherzen, eine spezifische Wassermannsche Reaktion zu erzielen. Es war daher schwierig, die Antigen-Antikörpertheorie aufrecht zu erhalten und Wassermann selbst paßte sich dem an, indem er als Ursache der



Wa. R. Syphilistoxine annahm. Von Citron wurde die Theorie aufgestellt, daß die Wa. R. durch ein Toxolipoid ausgelöst werde. Dem gegenüber stellten sich Weil und Braun auf den Standpunkt, daß es sich bei der Wa. R. um eine Reaktion auf zerfallene Zellbestandteile handle, die als Antikörperreaktion aufgefaßt wurde. Im weiteren Entwicklungsverlauf der Erforschung der Wa. R. wurde unter der Führung von H. Sachs immer mehr Gewicht gelegt auf die physikalischen Veränderungen des Syphilitikerserums und die physikalischen Phänomene bei der Reaktion selbst. H. Sachs war durch seine Studien über Komplementinaktivierung auf den Gedanken gekommen, daß es sich auch bei der Wa. R. um einen solchen Prozeß handle. Die letzte Ursache dieser Erscheinung sei in einer Zustandsänderung der Globuline des Syphilitikerserums zu suchen, die durch die Hinzufügung der Extraktlipoide noch verstärkt wird und diese selbst weitgehend beeinflußt. Über die Ursache dieser Globulinveränderung hat sich H. Sachs nur an wenigen Stellen ausgelassen; in jüngster Zeit hat er eine Veränderung des Lipoidspiegels des Blutes dafür verantwortlich gemacht[2]). Wassermann hat dann später in Verbindung mit Lange die Ansicht ausgesprochen, daß die Wa. R. im Liquor durch spezifische Bestandteile der Lymphozyten ausgelöst werde. In jüngster Zeit hat es Wassermann durch eingehende Versuche wieder wahrscheinlich zu machen gesucht, daß es sich bei der Wa. R. um eine echte Antikörperreaktion handelt, und zwar um Antikörper gegen Lipoide. Diese Theorie ist von vielen Seiten bestritten worden, und es muß daher heute als noch nicht geklärt hingestellt werden, ob es sich bei der Wa. R. um eine echte Immunitätsreaktion handelt oder nicht. Arbeiten der jüngsten Zeit sprechen mehr gegen diese Annahme, zumal die Versuche durch Einspritzung von syphilitischen Extrakten ein dem Syphilisserum ähnelndes Immunserum zu erhalten, wie sie von Citron und Munk sowie von Blumental und Meyer u. a. mit Erfolg vorgenommen worden sind, noch von vielen Seiten als nicht beweisend angesehen werden. Kafka, der seine Studien über das Wesen der Wa. R. hauptsächlich mit Liquor gemacht hat, hat festgestellt, daß in dieser Flüssigkeit eine positive Wa. R. nicht an die Anwesenheit einer bestimmten Globulinfraktion oder an einen bestimmten physikalischen Zustand dieser Körper gebunden ist, daß bei fraktionierter Ätherschüttelung jeder Liquor und auch jedes Serum wassermannegativ zu machen ist und daß eine positive Wa. R. sich im Ätherextrakt zum Teil wiederfindet. Er hat daraus geschlossen, daß Lipoide vielleicht die direkte Ursache der Wa. R. sein können, und daß die Globulinveränderungen die Folge dieser Erscheinung sind. So können wir heute noch nichts Bestimmtes über die biologische Stellung der Wa. R. sagen; aber alle theoretischen und

---

[2]) H. Sachs (Mediz. Klinik 1923, S. 1200) hat in jüngster Zeit jene Ansicht dahin präzisiert, daß er eine primäre in Serum vorhandene Globulinveränderung, die der Ausdruck einer Labilitätssteigerung und für Lues nicht charakteristisch ist, von der sekundären, durch Antigen-Antikörperwirkung oder durch Zusammenwirken von Organextrakt und Luesserum entstehenden Dispersitätsvergröberung dieser Körper unterscheidet. Das Wesen der eigentlichen syphilitischen Blutveränderung wird bei dieser Betrachtungsweise dahingestellt.

praktischen Erfahrungen sprechen dafür, daß die positive Wa. R. ein Zeichen aktiver Syphilis (Citron), daß sie an die Anwesenheit von Spirochäten gebunden ist und daß sie lokal entstehen kann.

Gehen wir nun auf die Besprechung der praktischen Ergebnisse der Wa. R. ein, so sei zuerst die Methodik erörtert. Die Originalmethode Wassermanns, die auch heute noch in den wesentlichen Zügen gilt, benützt als hämolytisches System eine 5prozentige Aufschwemmung der roten Blutkörperchen des Hammels (Antigen), das inaktivierte Serum eines Kaninchens, das mit roten Hammelblutkörperchen vorbehandelt ist (Ambozeptor) und frisches Meerschweinchenblut (Komplement); als Extrakt wird verwendet der alkoholische Auszug aus der Leber eines syphilitischen Fötus oder aus einem normalen Herzen. Die Reaktion wird im allgemeinen in zwei Phasen ausgeführt: Die erste Phase besteht darin, daß man Krankenserum, Extrakt und Komplement mischt und für einige Zeit in den Brutschrank oder das Wasserbad bei 37 Grad stellt. Hierauf wird die vorher bereitete Mischung von Immunambozeptor und Hammelblutkörperchen hinzugesetzt, wieder in den Brutschrank oder das Wasserbad gesetzt und nach Ablauf der Bebrütungsfrist sowie nach mehrstündigem Aufenthalt im Eisschrank nachgesehen, ob die Lösung der roten Blutkörperchen erfolgt ist oder nicht und in welchem Grade sie aufgetreten ist. Die vollkommene Auflösung der roten Blutkörperchen bezeichnet man als negatives Resultat, während die verschiedenen Grade der Hemmung der Hämolyse als positiv und ihre Stärke konventionell mit +, ++, +++, ++++ bezeichnet wird. Die einzelnen Reagentien müssen vor ihrer Verwendung austitriert werden. Dies ist ganz besonders wichtig für den Extrakt, das Komplement und den Ambozeptor. Das Krankenserum wird in der Menge von 0·2 ccm (bezogen auf das Gesamtvolumen von 5 ccm), und zwar bei 56 Grad inaktiviert, verwendet.

Alle die erwähnten Punkte der Methode sind nun von vielen Autoren in vielfältiger Weise modifiziert worden. Eine viel diskutierte Abänderung stellt jene von Margarete Stern dar, bei der das Krankenserum nicht im inaktivierten, sondern im frischen Zustande verwendet wird. Diese Methode hat den Vorteil, daß sie empfindlicher ist als die Originalmethode, aber auch zu unspezifischen Resultaten führen kann. Sie ist daher für die Diagnostik nur mit äußerster Vorsicht verwertbar, hat aber für die Kontrollen der Therapie, speziell in der Modifikation von Hecht, fraglos Vorteile. Während also bei der Sternschen Methode mit dem Eigenkomplement des Krankenserums gearbeitet wird, verzichtet Bauer auf den Immunambozeptor, indem er den Normalambozeptor des Krankenserums als genügend wirksam erachtet. Man hat ferner versucht, an Stelle der roten Hammelblutkörperchen solche vom Menschen, vom Ochsen, vom Schwein, sowie vom Pferd zu verwenden, indem man auch das betreffende Immunserum auf diese Zellen eingestellt hat. Diese Methoden haben sich jedoch nicht eingebürgert. Verfeinerungen der Wa. R. suchten Jacobäus durch Absorption der Normalambozeptoren in der Kälte, Wechselmann durch Absorption der bei der Inaktivierung entstehenden Komplementoide mit Baryumsulfat zu erreichen. Bezüglich der verschiedenen Methoden der Extraktdarstellung sei darauf hingewiesen, daß Kolle und Stiner Azetonauszüge, F. Lesser



Ätherextrakte empfahlen. Wirklich eingebürgert aber haben sich nur die Cholesterinextrakte, die H. Sachs durch hinzufügen von Cholesterin zu alkoholischen Meerschweinchen- und Rinderherzextrakten herstellte. Diese Methoden haben bei erhaltener Spezifität eine bedeutend höhere Empfindlichkeit als die gewöhnlichen Extrakte, weshalb auch die Cholesterinextrakte in den meisten Laboratorien benützt werden. Sie eignen sich nach Angabe verschiedener Autoren nicht zur Liquoruntersuchung; eine Ansicht, der Maaß widersprochen hat. Die Cholesterinextrakte haben sich als besonders wertvoll erwiesen bei der Kältemethode nach Jacobsthal. Bei dieser Methode verläuft die erste Phase in der Kälte, indem die Röhrchen 10 bis 15 Minuten in einem Eiswassergemisch geschüttelt werden und dann auf $1^1/_4$ Stunde in den Eisschrank kommen. Diese Methode ist von den Nachprüfern als sehr empfindlich erkannt worden und ihre Anwendung parallel mit der Originalmethode ist warm zu empfehlen.

Die meisten Autoren stehen auf dem Standpunkt, daß zur Anstellung der Wa. R. im Blute nur 0·2 ccm des inaktiven Serums (bezogen auf 5 ccm Gesamtvolumen) verwendet werden dürfen, da man bei höheren Mengen unspezifische Reaktionen bekommen könne. Kromayer und Trinchese aber verwendeten das nach Wechselmann vorbehandelte Serum in Mengen bis zu 1·0; auch Kafka und andere Autoren sahen bei Verwendung von 0·5 ccm des inaktiven Serums empfindlichere Reaktionsausfälle, ohne daß die Spezifität durchbrochen wurde. Da aber eine Reihe Autoren doch immer wieder behaupten, daß bei höheren Mengen als 0·2 ccm unspezifische Hemmungen auftreten können, ist es besser, von dieser Methode zugunsten der anderen Verfeinerungen abzusehen. Für den Liquor cerebrospinalis wurde ursprünglich auch 0·2 ccm als Versuchsdosis empfohlen. Als sich aber zeigte, daß mit dieser Menge nur eine bestimmte Reihe Flüssigkeiten bei den syphilitischen Erkrankungen des Z. N. S. positiv reagierten, gelang es Hauptmann im Jahre 1910 nachzuweisen, daß auch bei Anwendung höherer Liquormengen bis zu 1·0 ccm spezifische Resultate erhalten werden und daß diese von differenzialdiagnostischer Bedeutung sind. („Auswertungsmethode.")

Ein weiterer interessanter Fortschritt für die Liquorserologie ergab sich, als im Jahre 1910 Eicke und Rizzo berichteten, daß die Wa. R. bei verschiedenen Erkrankungen des Z. N. S. thermolabil, bei anderen jedoch thermostabil sei [3]). Aus diesen Untersuchungen ergab sich die Notwendigkeit, die Wa. R. im Liquor sowohl im aktiven wie im inaktiven Zustande auszuführen.

Zusammenfassend sei also bemerkt, daß man methodologisch unseren heutigen Erfahrungen entsprechend in der Weise verfährt, daß man mit dem inaktivierten Serum, und zwar mit 0·2 ccm desselben (bezogen auf das Gesamtvolumen von 5 ccm) unter Ansetzung von syphilitischen und nichtsyphilitischen alkoholischen Organextrakten die Originalreaktion ausführt, die Cholesterinmethode anschließt und, wenn es sich um therapeutische Fälle handelt,

[3]) Rizzo ist der Ansicht, daß die thermolabilen und thermostabilen Reagine keine biologische Einheit darstellen.

auch eine Aktivmethode ansetzt. Der Liquor wird in den Mengen von 0·2, 0·5 und 1·0 ccm mit syphilitischen und nichtsyphilitischen alkoholischen Organextrakten aktiv und inaktiv untersucht.

Gehen wir nun zur historischen Entwicklung der praktischen Verwendung der Wa. R. über, so sei als Kuriosium hervorgehoben, daß nach Erscheinen der Originalarbeiten von den Nachprüfern bei Syphilitikern nur ein kleiner Prozentsatz als positiv befunden wurde. Um so wichtiger war es daher, als Wassermann und Plaut im Herbste 1906 mitteilten, daß bei Paralyse die Wa. R. der Zerebrospinalflüssigkeit in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle positiv reagiert. Damit waren drei wichtige Fortschritte erzielt worden: Es war bewiesen, daß sich die Zerebrospinalflüssigkeit zur Anstellung der Wa. R. eignet; es waren ferner wichtige methodische Fortschritte gemacht worden und es war schließlich der bis dahin als sehr wahrscheinlich angenommene Zusammenhang zwischen Syphilis und Paralyse biologisch bewiesen worden. Die Angaben von Wassermann und Plaut wurden denn auch bald für die Paralyse von Marie und Levaditi, ferner Morgenroth und Stertz, für die Tabes von Schütze bestätigt. Die Grundlage für die breite Anwendung der Wa. R. mit Serum und Liquor boten aber erst die Arbeiten von Citron, der bei Lues I, II und III zuerst 77·5%, später 80 bis 90% bei Paralyse 100% positiver Resultate im Serum fand. Es folgte nun eine fast unübersehbare Fülle von Arbeiten aus fast allen Ländern der Erde, die die Ergebnisse Wassermanns und Plauts sowie Citrons bestätigten. Für die Psychiatrie sind noch zwei Etappen zu erwähnen. Nonne und seine Schule konnten feststellen, daß die positive Wa. R. im Liquor nur bei Paralyse und bei Tabes vorkomme, sodaß sich ein differentialdiagnostisches Resultat gegenüber der Gehirnsyphilis zu ergeben schien. Da stellte nun Hauptmann fest, daß diese Ergebnisse dadurch hervorgerufen waren, daß die Wa. R. im Liquor nur mit 0·2 ccm angestellt worden war und daß bei Anwendung größerer Liquormengen die meisten Fälle von Lues cerebri ebenfalls positiv reagierten. Ferner war von den meisten Autoren angenommen worden, daß bei der Paralyse die Wa. R. im Blute in 100% der Fälle positiv ist. Kafka zeigte nun im Jahre 1920, daß Fälle, bei denen die Wa. R. im Blute negativ, im Liquor dagegen positiv ist, vorkommen und keine so große Rarität darstellen. Diese Befunde wurden von Nathan und Weichbrodt, Eskuchen, Eicke, Frigerio u. a. bestätigt.

Wir haben gehört, daß die Entstehung der Wa. R. auch lokal stattfinden kann. Aber abgesehen von dieser theoretischen Feststellung hat man allgemein angenommen, daß durch eine positive Wa. R. eine syphilitische Erkrankung des Z. N. S. angezeigt wird. Lange ist dem entgegengetreten, indem er der Annahme war, daß bei Erhöhung des Eiweißgehaltes des Liquor cerebrospinalis und beim Vorhandensein entzündlicher Erscheinungen in dieser Flüssigkeit der W. R. eine lokaldiagnostische Bedeutung nicht zukomme, da die Reagine in solchen Fällen aus dem Blut in dem Liquor filtriert werden. Diese Ansicht, auf die noch in dem Kapitel, das von den Beziehungen zwischen Blut und Liquor (S. 107) handelt, näher einzugehen sein wird, ist durch nichts bewiesen. Einen solchen Filtrationsprozeß beobachtet man nur dann, wenn

bei einem Syphilitiker mit positiver Wa. R. im Blute eine akute Infektion der Meningen auftritt. Solche Fälle sind von Jahnel, Hauptmann, Kafka, Zaloziecki u. a. beschrieben worden. Beim Abklingen der schwer entzündlichen Erscheinungen verschwindet auch stets die Wa. R. aus dem Liquor. Sind die Erscheinungen der Entzündung von Anfang an nicht stark ausgesprochen, so treten die Reagine auch niemals in den Liquor über. Einen solchen Fall konnte Kafka beobachten: Es handelte sich um eine tuberkulöse Meningitis bei einem Syphilitiker; die Wa. R. im Blute war ++ bis +++, im Liquor waren $^{132}/_{3}$ Zellen im cmm, die Phase I war +, die Wa. R. war bis 1·0 negativ. Bestände die Annahme Langes zu Recht, so hätte in diesem Fall unbedingt eine positive Wa. R. im Liquor auftreten müssen. Ohne an dieser Stelle auf weitere theoretische Erörterungen einzugehen, muß also für die Praxis nochmals festgestellt werden, daß durch eine positive Wa. R. im Liquor eine syphilitische Erkrankung des Z. N. S. angezeigt wird[4]).

Die Komplementbindungsmethode kann in der Psychiatrie auch für die Echinokokkendiagnose eine Rolle spielen. Bekanntlich kann eine Echinokokkenerkrankung des Gehirns auch zu Psychosen führen. In solchen Fällen kann nun die Komplementbindungsmethode mit Hydatidenflüssigkeit als Antigen, wobei das Blut oder der Liquor des Patienten als antikörperhaltiges Medium benützt wird, zur ursächlichen Diagnose führen. Die betreffende Methodik stammt von Weinberg.

Bruce hat im Jahre 1914 angegeben, daß sich die Komplementbindungsmethode zur Diagnose des manisch-depressiven Irreseins verwenden ließe. Er fußte auf der Anschauung, daß gewisse akute Geisteskrankheiten toxischer Ätiologie seien und daß sich das Vorhandensein der Toxine im Blute durch die Komplementbindungsmethode nachweisen ließe. Er mischte 0·2 ccm vom Serum eines Manisch-Depressiven mit 0·2 ccm des Urins eines andern Manisch-Depressiven und konnte nun mit Hilfe der Komplementbindungsmethode feststellen, daß die drei- bis vierfache minimale hämolytische Komplementdosis gebunden wurde. Die Erscheinung trat nicht auf, wenn in der obengenannten Kombination Urin oder Serum von einer gesunden Person stammte. Bruce stellte noch fest, daß das Reaktionsergebnis in verschiedenen Stadien der Erkrankung verschieden war. Die Komplementbindung war intensiver, wenn man den Urin von Deprimierten verwendete oder das Serum Erregter. Er schloß daraus, daß bei Depressionszuständen das im Urin befindliche Antigen vermehrt sei, in Erregungszuständen jedoch der im Serum enthaltene Immunkörper. Bruce titrierte nun mit Hilfe eines stark antigenhaltigen Urins und eines intensiv antikörperhaltigen Serums Antikörper und Antigen in einer Reihe von Fällen zu verschiedenen Zeiten genau aus und versuchte so, den Wandel des Antikörpergehaltes des Blutserums und der Antigenausscheidung durch den Urin kurvenmäßig darzustellen. Diese Methode wurde an verschiedenen Stellen, unter anderem auch

[4]) Rizzo hat durch ausgedehnte Untersuchungen diese Tatsache neuerdings bewiesen.



in meinem Laboratorium nachgeprüft, ohne daß eine Bestätigung der Ergebnisse möglich war.

An dieser Stelle wäre noch der Versuche zu gedenken, die vermutlich im Blute kreisende spezifische Produkte der inneren Sekretion mit Hilfe der Komplementbindungsmethode nachweisen wollten. Schon Fauser hat sich vor Jahren ohne zu einem Ergebnis zu kommen, mit solchen Untersuchungen beschäftigt. Aktuell wurden derartige Prüfungen wieder, als Steising, Stephan und Hauptmann die Auffassung mitteilten und sie zu beweisen suchten, daß der Abwehrfermentreaktion Körper mit Ambozeptornatur zugrunde liegen. Stephan besonders glaubte gefunden zu haben, daß bei der A. R. Komplement verbraucht wird und daß es auch zu einer Bindung des Ambozeptors an das Substrat kommt, daß also gewissermaßen die Organe durch die bei der A. R. vorkommenden Körper sensibilisiert werden. Ich konnte an der Hand vieler Versuche feststellen, daß Komplement beim Zustandekommen der A. R. nicht verbraucht wird, eine Komplementbindung daher auf keinen Fall anzunehmen ist.

Aber auch die Bordet-Gengousche Methode zum Nachweis der Komplementbindung, wobei als Indikator das hämolytische System dient, wurde für solche Versuche herangezogen. A. E. Lampé und L. A. Lampé haben solche Versuche unternommen. Sie erwähnen in ihrer Veröffentlichung die Arbeiten von van Calcar, Marinescu und Roseo, aus denen sie schließen, daß sich im Serum von Basedowkranken komplementbindende Antikörper gegen Basedowschilddrüse finden, denen eine hohe Spezifität zukommt. Sie selbst sind in der Weise vorgegangen, daß sie das mit sterilen Glassplittern fein zerriebene Organ 48 Stunden mit der dreifachen Menge Äther bzw. Alkohol im Schüttelapparat schüttelten. Es wurde hierauf abfiltriert, das Filtrat vorsichtig eingedampft und der Rückstand in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Parallel angesetzt wurde die Komplementbindung mit Basedowschilddrüse und verschiedenen Organen, die A. R. mit denselben Organen und die Wa. R.

Die wichtigen Ergebnisse der Verfasser seien in ihrer Zusammenfassung hier wörtlich zitiert: „Im Serum Basedowkranker finden sich nicht nur Abwehrfermente gegen Basedowschilddrüse, zuweilen normale Schilddrüse, Thymus und Keimdrüsen, sondern auch komplementbindende Antikörper gegen die genannten Substrate. Bei schwerster Erkrankung fehlen diese Reaktionskörper. Sie können ferner bei Fällen vermißt werden, die klinisch als Basedowoide imponieren. Bei der gleichzeitigen Untersuchung desselben Serums mittels der Abderhaldenschen und Bordet-Gengouschen Reaktion finden sich zuweilen Abwehrfermente und komplementbindende Antikörper gegen dasselbe Substrat. Auf der anderen Seite wird aber sehr häufig jede Übereinstimmung vermißt. Nach diesem Befunde sind höchstwahrscheinlich komplementbindende Antikörper und Abwehrfermente nicht identische Reaktionskörper."

Erwähnt sei auch noch, daß Ewald mehrfach derartige Versuche mit verschiedener Technik ausgeführt hat, ohne jedoch zu befriedigenden Ergebnissen zu kommen.

Es wäre schließlich zu bemerken, daß über die Verwendung der Komplementbindungsreaktion für die oben erwähnten Fragestellungen bei geeigneter Technik das letzte Wort noch nicht gesprochen ist.

Zum Schlusse sei noch der Anaphylaxie gedacht. Bekanntlich spielt dieses Phänomen in der Psychiatrie eine große Rolle, da man es als die Ursache verschiedener Paroxysmen, speziell der Krampfanfälle, angesehen hat. Es soll hier nicht auf die verschiedenen Theorien der Anaphylaxie eingegangen werden, darüber später mehr. Der serologische Nachweis des anaphylaktischen Zustandes ist meist schwierig und wird größtenteils indirekt geführt. (Toxische Wirkung des Serums und der Körperflüssigkeiten, Komplementmangel, charakteristische Veränderungen des Blutbildes, Auftreten abnormer fermentartiger Wirkungen, Verzögerung der Blutgerinnung.) So ist ersichtlich, daß die Serologie der Anaphylaxie verschiedene Gebiete umfaßt und es soll daher erst später ausführlich auf die diesbezüglichen Fragen eingegangen werden. Hier sei nur kurz erwähnt, daß in einer japanischen Arbeit versucht worden ist, das Liquoreiweiß durch den Anaphylaxieversuch am Meerschweinchen zu differenzieren und so zu praktischdiagnostischen Ergebnissen zu kommen. Nachprüfungen, die Lange in meinem Laboratorium vorgenommen hat, haben ergeben, daß die Technik dieser Methode schwierig und die Resultate nicht ermutigend sind.

Die bisherigen Erörterungen dürften gezeigt haben, daß das Studium der Immunitätsreaktion auch für die Psychiatrie trotz mancher Fehlschläge viel theoretisch und praktisch Wichtiges zutage gefördert hat und daß noch ein weites Gebiet für künftige Bearbeitung freisteht.

## Anhang: Flockungsreaktionen.

Die Flockungsreaktionen stehen heute zur serologischen Syphilisdiagnose hinter der Wassermannschen Reaktion an erster Stelle. Aber auch für andere Fragestellungen der Immunitätsforschung sind sie schon angewendet worden. Da ihre Entstehung ähnlich wie die der Immunitätsreaktionen erklärt wird, seien sie auch im Anschluß an diese Methode besprochen.

Als nachgewiesen worden war, daß alkoholische Normalextrakte bei der Wa. R. als Antigen verwendbar sind, wurde auch der Versuch gemacht, dadurch, daß man das Serum des Kranken direkt auf Lipoide einwirken ließ, Fällungs- oder Flockungsphänomene zu erzielen. Ein solcher Versuch wurde von Porges und Meier gemacht, indem sie zu 0·2 ccm Serum 0·2 ccm einer einprozentigen wässerigen Lezithinemulsion hinzufügten, auf 1 ccm auffüllten und nach fünf Stunden bei 37 Grad und 24 Stunden bei Zimmertemperatur ablasen. Bei Syphilis ergab sich eine deutliche Niederschlagsbildung; es zeigte sich aber, daß diese Reaktion nicht vollkommen spezifisch für Syphilis ist. Elias, Neubauer, Porges und Salomon setzten zu 0·2 ccm Serum 0·2 ccm einer einprozentigen Lösung von glykocholsaurem Natron; nach 24 Stunden Zimmerteperatur wurde abgelesen. Auch diese Methode, die eine größere Spezifität für Lues hat als die erstgenannte, hat sich nicht eingebürgert. Das gleiche gilt von der Reaktion von Herman und

Perutz, die außer Natrium glykocholicum auch Cholesterin zum Serum zusetzten [5]).

Ein neuer Weg wurde beschritten, als Jacobsthal zu einem zehnfach verdünnten Serum syphilitischen Leberextrakt hinzusetzte und nach Bebrütung von einer halben Stunde im Dunkelfeld beobachtete: Wenn es sich um ein syphilitisches Serum handelte, so trat im ultramikroskopischen Bilde eine Art Agglutination der Extraktteile auf. (Optische Methode.) Auch diese Methode hat sich nicht eingebürgert und Bruck und Hidaka, die auf diesem Gebiete weiterarbeiteten, konnten ebenfalls zu keinem in der Praxis brauchbaren Verfahren gelangen. Es war daher ein großer Fortschritt, als

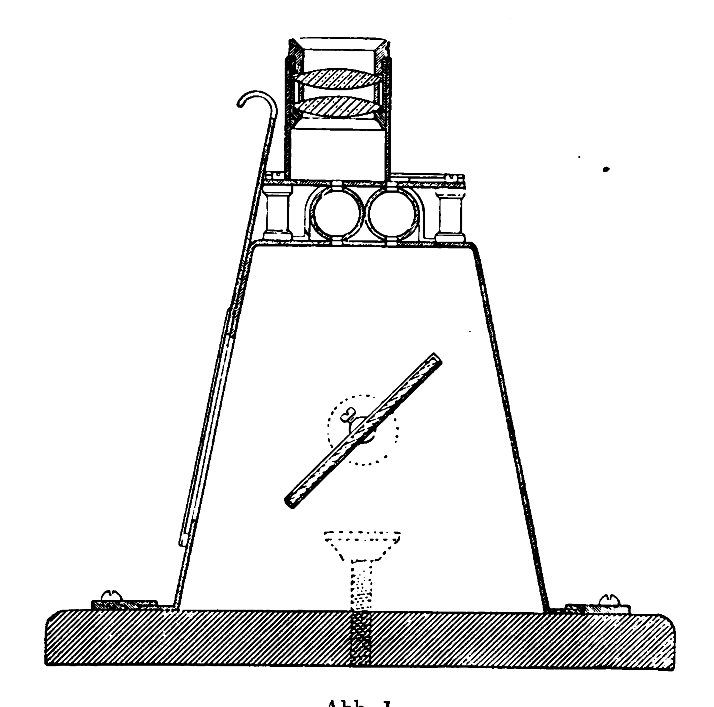


Abb. 1.
Schematischer Querschnitt durch das Vergleichsagglutinoskop nach Kafka.

Sachs und Georgi im Jahre 1908 eine neue Ausflockungsreaktion zur Syphilisdiagnose angaben. Die Methodik dieser Reaktion war folgende: Als Extrakt wurde ein Rinderherzrohextrakt verwendet, dem auf 100 ccm 200 ccm Alkohol und 13·5 ccm einer alkoholischen Cholesterinlösung hinzugesetzt

[5]) Adler und Sinek haben in jüngster Zeit eine für Lues charakteristische Lipoidflockungsreaktion angegeben: zu 1 ccm einer 10%igen alkoholischen Mastixstammlösung werden 0·1 ccm einer 10%igen alkoholischen Lezithinlösung, 0·1 ccm einer 1%igen alkoholischen Cholesterinlösung, 1 ccm absoluter Alkohol und hierauf aus einer Bürette 40 ccm zweimal destilliertes Wasser in dünnem Strahl (Dauer 60 Minuten) hinzugefügt. Zu absteigenden Serumverdünnungen wird nur je 1 ccm obiger Mischung nach einstündiger Reifungszeit zugesetzt.



wurden. Diese Angabe ist aber nur approximativ, da für jeden Extrakt die optimale Alkohol- und besonders die geeignete Cholesterinmenge durch Vorversuche ausgeprüft werden muß. Zur Reaktion wird nun der Extrakt in der Weise verdünnt, daß man zu abgemessenen Mengen zuerst die gleiche Menge physiologischer Kochsalzlösung rasch zufließen läßt und dann weitere vier Teile Kochsalzlösung schnell hinzusetzt. Von dieser Extraktverdünnung werden 0·5 ccm zu 1 ccm des mit physikalischer Kochsalzlösung zehnfach verdünnten inaktivierten Serums hinzugesetzt. Nach Mischung werden die Röhrchen gut geschüttelt und kommen auf 24 Stunden in den Brutschrank, worauf abgelesen wird. Die Feststellung, ob Flockung vorliegt oder nicht, geschieht im Agglutinoskop, und zwar entweder in dem nach Kuhn und Woithe oder in dem Vergleichsagglutinoskop nach Kafka (Abb. 1). Da es nicht immer ganz leicht ist, schwache Grade der Flockungen von einem negativen Ergebnis zu unterscheiden, ist gerade die Beobachtung im Vergleichsagglutinoskop zu empfehlen. Die Sachs-Georgische Reaktion (S. G. R.) eignet sich auch zur Liquoruntersuchung. Auch hier ist zu empfehlen, daß der Liquor inaktiv angesetzt werde, da Kafka nachgewiesen hat, daß die Reaktion mit inaktivierter Rückenmarksflüssigkeit etwas schärfer ausfällt. Die Technik ist hier die, daß 0·05 ccm, 0·1 ccm, 0·25 ccm Liquor auf 0·5 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung aufgefüllt werden und 0·25 ccm der oben geschilderten Extraktverdünnung hinzugesetzt wird. Erhält man kein positives Resultat, so kann man auch 0·5 ccm Liquor mit der eben genannten Dosis der Extraktverdünnung ansetzen. Die S. G. R. ist, was für die Liquordiagnostik besonders wertvoll ist, auch als Mikromethode ausführbar. Scheer bedient sich dazu einer Zeißschen Mischpipette für weiße Blutkörperchen. Es werde nun neun Teilstriche der Mischpipette mit Kochsalzlösung, ein Teilstrich mit Serum und fünf Teilstriche mit Extrakt in einem Blockschälchen gemischt und nach 24stündiger Bebrütung mit der Lupe abgelesen. Nach der neueren Technik der S. G. R. müssen acht Teilstriche der Kochsalzlösung in zwei Teilen Liquor und fünf Teilstrichen Extrakt gemischt werden. Arbeitet man mit Liquor, so empfiehlt es sich, fünf Teilstriche Kochsalzlösung, fünf Teilstriche Liquor und fünf Teilstriche Extrakt zu mischen. Lipp arbeitet mit einer Tropfpipette; er mischt also die Flüssigkeiten in Mengen, die an Tropfenanzahl den obengenannten Verdünnungen entsprechen: Kafka hat eine Kammer konstruiert, die so beschaffen ist, daß sie mit 15 Tropfen einer Tropfpipette (Abb. 2) gerade zu füllen ist.

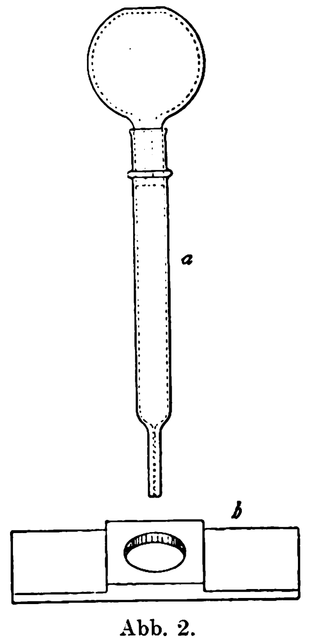



Abb. 2.
Tropfpipette (a) und Kammer (b) zur Mikromethode der S. G. R. nach Kafka.

Man läßt nun mit Hilfe der Tropfpipette fünf Tropfen Kochsalzlösung, dann fünf Tropfen Liquor, schließlich fünf Tropfen der Extrakt-

verdünnung in die Kammer eintreten. Hierauf schiebt man langsam und vorsichtig aber kräftig ein Deckglas über die Kammer, das fest anhaftet. Nach 18 bis 24 stündiger Bebrütung liest man mit freiem Auge und mit der Lupe ab.

Sehr weit verbreitet haben sich auch die Reaktionen von Meinicke, die dieser Autor ursprünglich als Lipoidbindungsreaktionen bezeichnet hat; dieser Name wurde aber von dem Autor selbst zurückgenommen, und man spricht daher heute von den Flockungsreaktionen nach Meinicke, wobei sich für die Zweiphasenmethode der Name der Meinicke-Reaktion (M. R.), für die Einphasenmethode der Name „Dritte" Modifikation (D. M.) eingebürgert hat. Ursprünglich hatte nämlich Meinicke drei verschiedene Modifikationen der Lipoidbindungsreaktionen ausgearbeitet. Die erste Methode war die Wassermethode, bei der das Prinzipielle ist, daß Extrakt und Serum in einem fast kochsalzfreiem Medium zur Reaktion kommen. Es flocken dann die negativen Sera, während die positiven ungeflockt bleiben. Diese Methode hat keine praktische Bedeutung erlangt. Dagegen ist die Zweiphasenmethode nicht nur von großem theoretischen Interesse, sondern auch von diagnostischer Wichtigkeit, wenn sie auch technisch schwer auszuführen ist. Das Prinzip dieser Reaktion ist, daß die technischen Verhältnisse so gewählt werden, daß sämtliche Sera die positiven wie negativen, Flockungen zeigen. Die Flockungen, die den positiven Seren entstammen, sind aber kochsalzbeständiger als die von negativen herrührenden und diese Erscheinung wird dadurch nachgewiesen, daß man in der zweiten Phase zu den geflockten Röhrchen verschiedene Kochsalzkonzentrationen hinzusetzt und konstatiert, bei welcher Konzentration sich die Flocken lösen. Am weitesten Eingang in die Praxis hat die dritte Modifikation gefunden. Der Extrakt wird aus Pferdeherz hergestellt und genau titriert. Um die Versuchsverdünnung herzustellen, geht man in der Weise vor, daß man zu der erforderlichen Extraktmenge die halbe Dosis destillierten Wassers hinzusetzt und nach einer Stunde die siebenfache Menge zweiprozentiger Kochsalzlösung schnell hinzufügt. Zur Anstellung der Reaktion verfährt man so, daß man 0·2 ccm des inaktivierten Serums mit 0·8 ccm der oben beschriebenen Extraktverdünnung mischt, schüttelt und nach 24 Stunden abliest. Hierbei flocken nur die wassermannpositiven Sera. Arbeitet man mit Liquor, so setzt man 0·05 bis 0·5 ccm Liquor mit 0·4 ccm der Extraktverdünnung an. Neben der S. G. R. und der D. M. sind eine Reihe anderer Flockungsreaktionen beschrieben worden, so von Kahn, Herrold, Vernes, Hecht u. a., die sich aber in Deutschland nicht eingebürgert haben.

Da bei allen Flockungsreaktionen zu beobachten ist, daß der Flockung eine Trübung des Serumextraktgemisches vorausgeht, ist von einer Reihe von Autoren die Trübung und nicht die Flockung als Indikator für die betreffenden Reaktionen eingesetzt worden. Dold ging in der Weise vor, daß er optimale Bedingungen für die Trübung herstellte und nach vier Stunden gegenüber einer Formolkontrolle ablas. Das Formol hat nämlich die Eigenschaft, daß es die Wirkung des Serums auf den Extrakt hemmt. Auch Meinicke hat eine Trübungsreaktion angegeben. Diese Trübungsreaktionen sind aber nicht zu empfehlen, weil die Ablesung in schwach positiven Fällen nicht objektiv genug ist und weil der sich zwischen Serum und Extrakt abspielende Prozeß bei verschiedenen Seren verschieden lang dauert. Von einem anderen Prinzip



ging Bruck aus. Er arbeitet mit Extrakten, die an sich schon gröber dispers sind und geht dabei in folgender Weise vor: Zu a ccm eines alkoholischen Herzextraktes werden a ccm physiologischer Kochsalzlösung langsam, hierauf a ccm schnell und in einer Portion zugesetzt. Zu 0·2 ccm des inaktiven Serums werden nun 0·8 ccm 10prozentiger Kochsalzlösung und 0·2 ccm der Extraktverdünnung hinzugefügt. Nach Schütteln wird 20 Minuten zentrifugiert. Die Flüssigkeiten weisen nun ein Oberflächenhäutchen auf. Werden die Röhrchen geschüttelt, so zeigen sich bei positiven Seren grobe Flocken, während die negativen trübe aussehen. Da aber auch diese manchmal eine feine Flockung aufweisen, muß man es lernen, von dieser zu abstrahieren. Während diese Methode mit dem Serum ausgeführt zu relativ günstigen Ergebnissen führt, ist die Methode für den Liquor weniger zuverlässig. Für diese Flüssigkeit hat Bruck eine etwas andere Methodik angegeben. Es wird nämlich 1 ccm Liquor mit 0·2 ccm der Extraktverdünnung gemischt und zentrifugiert. Nach dem Zentrifugieren bildet sich ein Sediment, das aufgeschüttelt wird. Die Flockungsreaktionen haben sich besonders zur Luesdiagnostik als wirksam erwiesen. Die S. G. R. wurde dann ferner noch als Ambozeptorbindungsreaktion zum Nachweis von Fleischarten verwendet. Die Lipoidbindungsmethoden haben sich auch wertvoll gezeigt zur Eiweißdifferenzierung der Rotzdiagnostik, ferner zur Diagnose der Beschälseuche der Pferde und der Lungenseuche der Rinder. Diese Ergebnisse zeigen schon, ein wie aussichtsreiches Gebiet die Flockungsreaktionen darstellen. In diesem Sinne ist auch interessant, daß Gentili die M. R. zur Schwangerschaftsdiagnostik herangezogen hat.

Bevor wir auf Einzelheiten über die klinische Bedeutung der Flockungsreaktionen eingehen, seien ein paar Worte über die Theorie gestattet. Meinicke hat sich ganz besonders ausführlich über die Theorie der seinen Reaktionen zugrunde liegenden Phänomene ausgesprochen. Er nahm ursprünglich an, daß spezifisch aufeinander eingestellte Körper die Fähigkeit haben, Organlipoide zu binden und daß dadurch kochsalzbeständige Flocken entstehen. Von dieser Hypothese kam Meinicke jedoch ab und sprach dann die Annahme aus, daß durch die Reaktion zwischen Serum und Extrakt, durch die Extraktkolloide, das Kochsalzgleichgewicht der Serumglobuline entsprechend einer Kochsalzentziehung gestört werde. Die Intensität dieser Reaktion ist ausschlaggebend für das Auftreten eines positiven oder negativen Ergebnisses. Auch diese Theorie von Meinicke hat sich nicht als richtig erwiesen. Da im Vordergrund des Interesses die Flockungsreaktionen auf Syphilis standen, so folgten auch die theoretischen Überlegungen in der weiteren Entwicklung jenen der anderen Luesreaktionen. Hier haben die Gedanken von H. Sachs sich am meisten Anerkennung verschafft. Dieser Autor nahm bekanntlich an, daß es beim Zusammentreten von Syphilisserum und Extrakt zu einer Beeinflussung käme, die von den physikalisch veränderten Globulinen des Syphilitikerserums ausgeht und die Extraktkolloide im Sinne der Flockung beeinflußt, wobei hinzugesetztes Komplement am stärksten beeinflußt wird, wenn die Reaktion von Serum und Extrakt in statu nascendi erfolgt. Diese Theorie wurde durch die Ergebnisse der Kombinationsreaktionen im wesentlichen bestätigt. Bei den Kombinationsreaktionen handelt es sich

darum, daß zu dem Gemisch der Flockungsreaktionen meist nach Ablauf der Reaktionszeit das hämolytische System hinzugesetzt und nun beobachtet wird, ob es zur Hämolyse kommt oder nicht. Am weitesten nach dieser Richtung hin hat sich Vernes vorgewagt. Er setzte eine Flockungsreaktion mit einem in bestimmter Weise vorbehandelten Pferdeherzextrakt an, den er Perethynol nannte, und fügte nach bestimmter Zeit rote Hammelblutkörperchen und Schweineserum hinzu. Es wurde nun der Grad der Lösung beobachtet und kolorimetrisch aufgezeichnet. Vernes nannte diese Methode „la vraie syphilimétrie". In Deutschland haben Keining, Kafka, Jacob u. a. ähnliche Kombinationsreaktionen ausgeführt, sind aber zu praktischen Resultaten nicht gekommen. Auch die Theorie ist durch diese Versuche nicht vollkommen geklärt worden. Immerhin hat sich gezeigt, wie Gaethgens u. a. bewiesen haben, daß die Komplementbindung am besten erfolgt, wenn man Serum, Extrakt und Komplement zu gleicher Zeit mischt und nicht, wie bei den Kombinationsreaktionen, das Komplement erst nach Ablauf der Flockung hinzugesetzt wird. Trotzdem haben ausgedehnte Untersuchungen es mir nicht vollkommen sicher erscheinen lassen, daß bei der Kombinationsreaktion genau der gleiche Vorgang erfolgt, wie bei der Wa. R., und daß Adsorptionsvorgänge hervorgerufen durch die voll ausgebildeten Flocken vollkommen auszuschließen sind. Außerdem haben eine Reihe von Autoren, die nach Fällung verschiedener Eiweißfraktionen Serum und Liquor mit dem Wa. R. und den Flockungsreaktionen geprüft haben, keinen vollkommenen Parallelismus dieser beiden Reaktionen angegeben. Hervorzuheben ist auch, daß die Wa. R. im Serum durch Inaktivieren abgeschwächt, die S. G. R. aber verstärkt wird. Es ist also heute noch nicht erwiesen, daß die Wa. R. und die Flockungsreaktionen dem gleichen Mechanismus entspringen, wenn sie sich einander auch sehr nahestehen. Diese Differenz zeigt sich auch in den praktischen Ergebnissen.

Über die klinische Verwertung der Ausflockungsreaktionen ist eine sehr große Literatur erwachsen, die freilich in erster Linie das Gebiet der Frühsyphilis berücksichtigt, doch auch in den Laboratorien der psychiatrischen Anstalten sind diese Reaktionen viel ausgeführt worden. (F. Plaut, Nathan und Weichbrodt, Kafka u. v. a.) Die S. G. R. ist mit dem Liquor von Sachs und Georgi selbst, die D. M. mit dieser Flüssigkeit von Kafka zuerst ausgeführt worden. Dabei hat sich gezeigt, wie auch die späteren Arbeiten ergeben haben, daß die Flockungsreaktionen mit dem Liquor weniger empfindliche Resultate ergeben, als jene mit Serum. F. Plaut sagt diesbezüglich, daß die S. G. R. im Liquor häufiger versagt als die Wa. R. und daß Auswertung des Liquors bis mindestens 0·5 ccm unerläßlich ist. Bezüglich des Blutes ist ja eine große Übereinstimmung zwischen den Flockungsreaktionen und der Wa. R. gefunden worden, immerhin aber stehen beide Reaktionen hinter der Wa. R., wenn sie mit ihren Verfeinerungen ausgeführt wird, an Empfindlichkeit zurück und das Reaktionsgebiet der Wa. R. deckt sich nicht vollkommen mit jenem der Flockungsreaktionen. Wir haben vor einiger Zeit die Flockungsreaktionen mit der Wa. R. und den Verfeinerungen und auch untereinander statistisch verglichen und dabei die Prozentzahlen gefunden, die in beiliegenden Tabellen

Tabelle III.

S. G. R. und WaR. mit Verfeinerungen.

| | S. G. R. | |
|---|---|---|
| | positiv | negativ |
| WaR. positiv . . | 35·8% | 5·4% |
| WaR. negativ . . | 4·0% | 54·8% |
| Stern positiv . . . | 38·1% | 10·4% |
| Stern negativ . . | 3·7% | 47·8% |
| Chol. kalt[6]) pos. | 35·9% | 10·1% |
| Chol. kalt negativ | 3·8% | 50·2% |

Tabelle IV.

D. M. und WaR. mit Verfeinerungen.

| | D. M. | |
|---|---|---|
| | positiv | negativ |
| WaR. positiv . . . | 29·0% | 2·9% |
| WaR. negativ . . | 5·4% | 62·7% |
| Stern positiv . . . | 32·0% | 12·0% |
| Stern negativ . . | 4·0% | 52·0% |
| Chol. kalt positiv | 21·4% | 10·8% |
| Chol. kalt negativ | 0·0% | 67·8% |

Tabelle V.

S. G. R. und D. M.

| | S. G. R. | |
|---|---|---|
| | positiv | negativ |
| D. M. positiv . . | 28·4% | 10·8% |
| D. M. negativ . | 8·6% | 52·2% |

Tabelle VI.

Dolds Trübungsreaktion II (D. T. R.)

| | Ergebnis |
|---|---|
| WaR. und D. T. R. gleich | 74·2% |
| WaR. ((+)) b. +; D.T.R. 0 | 20·0% |
| WaR. 0; D.T.R. ? bis +. | 5·8% |

Tabelle VII.

Meinickes Trübungsreaktion (M. T. R.)

| | Ergebnis |
|---|---|
| WaR. und M. T. R. gleich | 67·8% |
| WaR. ((+)) bis +; M.T.R. 0 | 25·5% |
| WaR. 0, M. T. R. ? bis + | 6·7% |

III, IV und V enthalten sind. Wenn auch diese Statistik die Fehler jeder solchen Zusammenstellung in sich trägt, so haben wir doch bei späteren Vergleichen ähnliche Zahlen erhalten, sodaß sie innerhalb mäßiger Fehlergrenzen Geltung haben. Für die Trübungsreaktionen haben wir bedeutend ungünstigere Zahlen bekommen, sodaß wir von deren Ausführung absehen. Die Tabellen VI und VII zeigen die Vergleichszahlen für die Trübungsreaktionen und die Wa. R. mit Verfeinerungen.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß die Flockungsreaktion in deren Form der S. G. R. und D. M. sich Bürgerrecht erworben haben neben der

[6]) Cholesterinkältemethode nach Jacobsthal.

Wa. R. und ihren Verfeinerungen aber nur als Ergänzung, nicht als Ersatz. Sie stellen eine Bereicherung der Liquoruntersuchung dar, wenn sie auch mit diesem Medium häufiger versagen. Die Trübungsreaktionen aber werden besser nicht ausgeführt, da sie zu Fehlschlüssen führen können. Für dringliche Schnelldiagnosen empfiehlt sich die Brucksche Zentrifugiermethode, vorläufig aber nur für die Untersuchung des Serums. Ganz besonders zu empfehlen ist es, die S. G. R. und die D. M. nebeneinander auszuführen; da auch diese beiden Reaktionen sich ergänzen. Die Kombinationsmethoden haben nur theoretische Bedeutung. Die außerdeutschen Flockungsreaktionen (Kahn, Vernes u. a.) sind den deutschen Originalmethoden nachgebildet und stehen hinter ihnen zurück; ihre Ausführung erübrigt sich daher.

### bb) Hormone.

Der Name Hormone stammt von Bayliss und Starling, die für jene Stoffe, die den Drüsen mit innerer Sekretion entstammen und als Vermittler zwischen einzelnen Körperorganen tätig sind, diese Bezeichnung gewählt haben. Da die Bedeutung dieses Wortes nach der Richtung der Erregung geht, hat E. A. Schäfer vorgeschlagen, für solche Stoffe, die eine Funktion nicht anregen, sondern hemmen, den Namen Chalone zu gebrauchen und beide Namen unter der gemeinsamen Bezeichnung autakoide Substanzen zusammenzufassen.

Die biologische Natur der Hormone ist bis auf gewisse Ausnahmen, ebenso wie ihr chemischer Aufbau, noch nicht geklärt. Sie stehen den Antigenen und Fermenten nahe, unterscheiden sich aber wieder weitgehend von beiden. Die chemische Struktur des Homorns der Nebenniere ist im Jahre 1901 durch Jokischi Takamine geklärt worden, dem es gelang, die Substanz kristallinisch darzustellen; er nannte sie Adrenalin. Es gelang dann auch, die chemische Formel für diesen Körper zu finden, sie ist $C_9 H_{13} NO_3$, und zwar in folgender Konstitution:

$$(OH)_2C_6H_3-CHOH-CH_2.NH.CH_3$$

Ferner wurde die Substanz auf synthetischem Wege hergestellt und Suprarenin genannt. Auch bezüglich der Erforschung des chemischen Aufbaues der Schilddrüse und ihres Hormons ist viel Arbeit geleistet worden. Baumann konnte im Jahre 1895 nachweisen, daß die normale Schilddrüse Jod in organischer Bindung enthält, und stellte das Jodothyrin her. Oswald berichtete dann, daß das Schilddrüsenkolloid zwei Eiweißkörper enthalte. Das eine, das Jodthyreoglobulin ist jodhaltig; aus ihm läßt sich durch Säureeinwirkung das Jodothyrin herstellen, der andere Eiweißkörper ist jodfrei, enthält Phosphor und wird als Nukleoproteid aufgefaßt. In neuester Zeit glaubte Kendall das Hormon der Schilddrüse, das er Thyroxin nennt, chemisch dargestellt zu haben. Nach langen Versuchen gelang es ihm, Weihnachten 1914, die betreffende Substanz in reiner kristallinischer Form herzustellen. 1917 stellte Kendall die chemische Formel seines Produktes auf.

Im wesentlichen sei hervorgehoben, daß er das Thyroxin für einen Abkömmling des Indols [7]) hält. Daß es sich hierbei tatsächlich um den spezifisch wirksamen Stoff der Schilddrüse handelt, glaubt Kendall dadurch bewiesen zu haben, daß es im therapeutischen Versuch in viel kleineren Mengen wirksam ist, als die bisher bekannten Schilddrüsenpräparate.

Aus der Hypophyse glaubte Fühner die spezifisch wirksame Substanz in kristallinischer Form isoliert zu haben, doch ist bisher die chemische Analyse dieser Substanz nicht gelungen. Guggenheim nahm an, daß das Hypophysenhormon eine ätherartige Verbindung eines Alkanolamins mit einem Acyl darstelle. Robertson hat ein Präparat aus der Hypophyse erzeugt, daß vor allem das Wachstum regelt. Er nannte es Tethelin. Aus allem diesen ergibt sich, daß Klarheit und Übereinstimmung bezüglich der Art und des Aufbaues des Hypophysenhormons nicht besteht.

Bezüglich der Keimdrüse wäre hier zu berichten, daß Pöhl als Hormon der männlichen Hoden das Spermin annahm. Diese Substanz hat aber keine spezifischen Wirkungen. Das Gleiche dürfte gelten bezüglich der aus den Ovarien durch Jscovesco, Fellner, Herrmann hergestellten Substanzen.

Was nun die serologische Methodik des Nachweises betrifft, so haben wir zwischen humoralen Symptomen, die auf eine Veränderung der inneren Sekretion hindeuten und solchen, die das Hormon in engerem Sinne betreffen, zu unterscheiden. So kann man z. B. aus der Verschiebung der Eiweißkörper nach der Seite der Globuline hin, aus der Blutgerinnungszeit, aus dem Blutbilde u. a. Schlüsse auf die Funktion gewisser innersekretorischer Drüsen ziehen. Der Nachweis der Hormone dagegen läßt sich auf indirektem Wege, d. h. durch den Nachweis ihrer Wirkung und auf direktem Wege erzielen. Solche indirekten Methoden, wie sie speziell von Abderhalden, Gudernatsch u. a. angewendet worden sind, sind z. B. die Untersuchungen bei Einwirkung hormonhaltiger Flüssigkeiten auf Kaulquappen. Abderhalden hat sich mit diesem Gebiete besonders ausführlich beschäftigt und hat interessante Wachstums- und Strukturveränderungen bei Fütterung mit Schilddrüsen-, Ovarium-, Thymus- und Hypophysenextrakten gefunden. Kahn und Potthoff haben diese Methode zur Prüfung der bestehenden Organpräparate angewendet und in Amerika wird die Kaulquappenmethode zum Nachweis besonders des Schilddrüsensekretes im Blute verwendet. Richter hat versucht, auf Grund seiner Arbeiten über Reduktionskörper in der Hypophyse und Schilddrüse, die er Hypophysalin und Thyrealin nannte, diese

---

[7]) Die Konstitutionsformel des Thyroxins sieht nach Kendall folgendermaßen aus:

```
          IH
    IH  /C\          H   H      O
      C/    \C = C — C — C — C//
      |      |   |   H   H     \OH
      C\    /C   C
    HI  \C//  \  /
         H     N
               |
               H
```

reduzierende Wirkung der inneren Sekrete durch seine Adrenalin-Goldsolreaktion nachzuweisen. Er hat auch noch eine andere Methode ausgearbeitet, die darin besteht, daß frisches Serum mit Magnesiumsulfat verrieben, dann Trichloressigsäure hinzugesetzt und zu dem heißen Filtrat Goldnatriumchloridlösung hinzugefügt wird.

Am weitesten erforscht wurde der Nachweis des Adrenalins in den Körpersäften. Freilich sind die direkten chemischen Methoden meist nicht genügend erfolgreich und man ist daher auf Methoden angewiesen, die die Wirkung des Adrenalins anzeigen, also biologischer Natur sind. Die älteste chemische Methode ist die Chromierung, sie ist natürlich nur zum Nachweis des Adrenalins im Gewebe möglich. Battelli und Vulpian versuchten das Adrenalin im Blute mit Hilfe der Grünfärbung durch Eisenchlorid nachzuweisen. Diese Reaktion ist für den Nachweis des Adrenalins im Urin nach Falta und Jvcovic möglich. Fränkel und Allers haben durch Jodsäure und verdünnte Phosphorsäure eine rosarote Färbung erzielt. Beide Reaktionen können nach Bayer durch Zusatz von aromatischen Amidosulfonsäuren in ihrer Empfindlichkeit gesteigert werden. Ferner hat Commesatti die Rotfärbung durch Sublimat nachgewiesen, Cevidalli die Rötlichfärbung durch Ferrizyankalium und Ammoniak; Zanfrognini hat gefunden, daß bei Anwesenheit von Adrenalin die braunen Mangansuperoxyde entfärbt werden, wodurch sie kolorimetrisch nachweisbar sind. In jüngster Zeit sind dann noch eine Reihe von chemischen Methoden eingeführt worden, die sich aber alle für die Praxis nicht eingebürgert haben. Im Vordergrunde stehen hier die biologischen Methoden. Diese sind am weitesten ausgebildet für die Bestimmung des Adrenalins. Die Blutdruckmethode wird folgendermaßen ausgeführt: Die zu untersuchende Flüssigkeit verdünnt man solange, bis einige Kubikzentimeter nach der Injektion beim Tier eine deutliche, wenn auch vorübergehende Blutdrucksteigerung hervorrufen. Als Versuchstiere benützt man Hunde, Katzen oder Meerschweinchen. Zum Vergleich werden adrenalinhaltige Flüssigkeiten vor und nach der Injektion des zu prüfenden Blutes eingespritzt. Die Ergebnisse werden kurvenmäßig aufgezeichnet. Die Nachuntersucher haben gefunden, daß die Methode zwar ziemlich spezifisch, aber wenig empfindlich ist. In der Praxis sehr viel Anwendung findet eine Methode, die darauf beruht, daß das Adrenalin die Eigenschaft hat, eine Erweiterung der Pupille des enukleierten Froschaugapfels hervorzurufen. Man geht in der Weise vor, daß die ausgeschnittenen Augäpfel der Rana temporaria einige Zeit in der Kälte und im Dunkeln aufbewahrt und dann in kleine Gefäße gesetzt werden, von denen eines Normalserum, eines eine Flüssigkeit, deren Adrenalingehalt bekannt ist, und eines das zu prüfende Serum enthält. Die Versuche müssen stets bei gleicher Beleuchtung erfolgen, und es ist zweckmäßig, die Pupillenweite mit dem Pupillometer zu messen. Während das der Erscheinung zugrunde liegende Phänomen von Lewandowsky zuerst beobachtet wurde, stammt die eben beschriebene Methode von Meltzer und Ehrmann. Die Spezifität dieser Reaktion ist für praktische Zwecke genügend groß, die Empfindlichkeit ist aber gering, weshalb durch die Methode vorwiegend nur die qualitativen Verhältnisse, die quantitativen jedoch nur ganz grob angezeigt werden. Die Methode ist

aber sehr einfach und leicht ausführbar. Am meisten eingebürgert hat sich die Methode der Untersuchung am Froschgefäßpräparat, die darauf beruht, daß durch das Adrenalin die Blutgefäße, speziell die des Frosches, deutlich verengt werden. Diese Beobachtung wurde von Laewen gemacht, während die Technik der Bestimmung im Blute von Trendelenburg ausgearbeitet worden ist. Die Frösche werden enthauptet und das Rückenmark wird zerstört. Hierauf wird die Bauchhaut abpräpariert und es wird ein 2 cm breiter Lappen der vorderen Bauchwand mit der großen Bauchvene nach unten geschlagen. Nach weiteren Vorbereitungen werden die Eingeweide unter Erhaltung der Bauchaorta entfernt. Es wird nun eine feine, in Ringerscher Lösung gefüllte Kanüle in die Bauchaorta eingeführt und fixiert. Das gleiche geschieht mit der Bauchvene. Die erste Kanüle wird mit einer Mariotteschen Flasche verbunden, die Ringersche Lösung enthält; die Zahl der aus der Vene austretenden Tropfen wird gezählt und registriert. Nach etwa $1^1/_2$ stündiger Durchströmung ist das Präparat zu einem Versuche geeignet. Es wird dann die zu prüfende Flüssigkeit direkt in den Gummischlauch, der mit der Aortakanüle verbunden ist, injiziert oder man setzt an ihn ein T-Stück, dessen einer Schenkel mit der Spritze, der andere mit der Aortakanüle in Verbindung steht. Man geht nun so vor, daß man das Präparat zuerst mit einer Lösung, deren Adrenalingehalt bekannt ist, prüft und dann erst die zu prüfende Flüssigkeit einspritzt. Man kann mit Blutplasma oder Blutserum arbeiten. Die Spezifität der Methode ist nicht sehr groß, aber für praktische Zwecke genügend. Dagegen ist die Empfindlichkeit ziemlich groß. Andere Methoden, wie die Bestimmung an überlebenden Arterienstreifen (O. B. Meyer), die sehr schwierig ist, ferner die Prüfung am überlebenden Kaninchenuterus nach A. Fraenkel, schließlich jene am Darmpräparat (Boruttau, Cannon und de la Paz), haben sich in der Praxis nicht eingeführt. Zum Nachweis des Schilddrüsenhormons ging Eiger so vor, daß er das Froschgefäßpräparat nach Trendelenburg verwendete und konstatieren konnte, daß etwa vorhandenes Schilddrüsenhormon unterschwellige Adrenalinmengen bis zur deutlichen Gefäßkontraktion kompletierte. Red Hunt hat gefunden, daß die Nitrilessigsäure bei weißen Mäusen, die vorher mit Schilddrüsenextrakt gefüttert worden waren, unwirksam blieb. Er hat daher diese Methode zum Nachweis des Schilddrüsenhormons im Blute angewendet. Für die Hormone der anderen Drüsen mit innerer Sekretion sind bisher keine brauchbaren Methoden angegeben worden.

In der Psychiatrie sind die beschriebenen Methoden bisher sehr wenig angewendet worden. Der Grund liegt wohl darin, daß geeignete Methoden nur für die Adrenalinbestimmung bestehen, und auch diese sehr schwierig und zeitraubend sind und ein großes Tiermaterial erfordern. Kastan hat das Blut von Fällen von Imbezillität und senilen Psychosen auf den Adrenalingehalt geprüft. Er kam aber nicht zu klinisch bedeutungsvollen Ergebnissen. Die Trendelenburgsche Methode hat J. H. Schultz mit dem Blut und dem Liquor bei verschiedenen Psychosen angewendet. Auffallend waren die niedrigen Werte bei Dementia praecox, während ängstliche Melancholien und ein Basedow ziemlich hohe Werte aufwiesen. Im Liquor konnte Schultz bei funktionellen Psychosen und bei organischen Hirnaffektionen

unabhängig vom Eiweißgehalt, gefäßverengende Stoffe nachweisen, die er als Hormone der Hypophyse, und zwar des Mittellappens auffaßte. Am meisten hat man sich in der Psychiatrie nach dieser Richtung hin von der Untersuchung auf Abwehrfermente versprochen, über die der nächste Abschnitt handeln soll.

### cc) Abwehrfermente.

Während wir die Theorie und die Methodik des Abwehrfermentnachweises Abderhalden verdanken, stammt die Einführung in die Psychiatrie von Fauser her. Hier sei zuerst auf die Methodik eingegangen und auf dieser fußend, sei die Theorie und die klinische Anwendung besprochen. Abderhalden nimmt an, daß bei Übertritt von nicht vollständig abgebauten Organzellen in die Blutbahn gegen diese blutfremden Stoffe Fermente gebildet werden, die imstande sind, sie in organspezifischer Weise bis zu einfachen Bausteinen zu spalten. Er nannte daher diese Fermente ursprünglich Schutzfermente, später Abwehrfermente; in jüngster Zeit ist er auch von diesem Namen abgekommen, aus Gründen, die später zu erörtern sein werden, und bezeichnet daher die betreffende Methodik, wie es in der Literatur üblich geworden ist, selbst als Abderhaldensche Reaktion (A. R.). Im Vordergrunde der Technik steht auch heute noch das Dialysierverfahren.

Das Prinzip dieser Methodik ist folgendes: Enthält ein Serum organspezifische Fermente, dann muß es, wenn ihm in bestimmter Weise vorbehandeltes Organsubstrat oder Organeiweiß zugesetzt wird, befähigt sein, dieses zu spalten, wobei Abbaustoffe entstehen, die kristalloider Natur sind; diese vermögen daher, durch eine Dialysierhülse hindurchzutreten, während die Eiweißstoffe, denen sie entstammen, es infolge ihrer kolloidalen Beschaffenheit nicht können. Man geht also zur Ausführung des Dialysierverfahrens so vor, daß man eine vorher auf Eiweißundurchlässigkeit und gleichmäßige Peptondurchlässigkeit geprüfte Hülse mit einem Stückchen des blutfreigemachten und koagulierten Organsubstrats beschickt, das zu prüfende Serum in der Menge von 1·5 ccm hinzusetzt, das ganze mit Toluol überschichtet und die Hülse nun in ein Erlenmeyerkölbchen setzt, das 20 ccm destilliertes Wasser enthält, ebenfalls mit Toluol überschichtet. Nach 16 bis 24 stündiger Bebrütung bei 37 Grad werden 10 ccm des im Kölbchen enthaltenen Wassers mit 0·2 ccm einer 1 prozentigen Ninhydrinlösung genau eine Minute gekocht, um nachzuweisen, ob in der Außenflüssigkeit Eiweißabbauprodukte enthalten sind, die sich durch Violettfärbung nach dem Kochen mit Ninhydrin kenntlich machen. Ein solcher Versuch wird mit jedem Organ, dessen Abbau vermutet wird, angesetzt. Als Kontrollen dienen die gleichen Versuche, jedoch mit inaktiviertem Serum angesetzt, ferner je eine Hülse mit je 1·5 ccm aktiviertem und inaktiviertem Serums ohne Organbeschickung. Diese Methodik, die hier nur in großen Zügen beschrieben worden ist, ist in allen ihren Einzelheiten von vielen Untersuchern modifiziert worden. Sie hat sich aber doch im wesentlichen in der Technik erhalten, die ihr Abderhalden gegeben hat. Einen wichtigen Fortschritt der jüngsten Zeit bedeuten Versuche von Abderhalden, die an Stelle des Organsubstrats Organeiweiß setzen. Das Prinzip



der Darstellung des Organeiweißes ist im wesentlichen das, daß die Organzellen durch Verreiben mit Quarzsand aufgeschlossen werden.

Ein richtiger Dialysierversuch besteht also aus folgenden Phasen: 1. Herstellung der Organsubstrate oder der Organeiweiße, 2. Prüfung der Hülsen auf Eiweißundurchlässigkeit, 3. Prüfung der Hülsen auf gleichmäßige Peptondurchlässigkeit; ferner vor dem eigentlichen Hauptversuch, 4. neuerliche Vorbereitung der Organsubstrate, vor allem Prüfung auf Freisein von mit Ninhydrin reagierenden Stoffen, 5. Hauptversuch selbst. Bezüglich der Organe wäre zu bemerken, daß auch Versuche gemacht worden sind, pulverisierte Trockenorgane zu verwenden. Doch hat sich diese Methode nicht eingebürgert, und die feuchte Aufbewahrung der Organe wird auch heute noch in den meisten Laboratorien geübt. Ferner ist versucht worden, anstatt der Menschenorgane Tierorgane zu verwenden; diese zeigen meist eine genügende Organspezifität, doch ist mehr die Verwendung von Menschenorganen zu empfehlen. Bezüglich der Hülsen ist zu bemerken, daß P r e g l anstatt der Pergamenthülsen solche aus Kollodium empfiehlt. Von einigen Seiten wurde vorgeschlagen, für jene Fälle, bei denen eine positive Kontrolle anzunehmen ist, eine Vordialyse mit physiologischer Kochsalzlösung vorzunehmen. A b d e r h a l d e n hat selbst einen derartigen Apparat konstruiert. Diese Vordialyse hat sich aber nur in besonderen Fällen als notwendig herausgestellt. Bezüglich der Menge des zu verwendenden Serums hat A b d e r h a l d e n 1·5 ccm vorgeschlagen, hat aber die Möglichkeit, mit 1·0 ccm zu arbeiten, ebenfalls gestattet. Wir selbst haben mit 1·0 ccm gearbeitet, da uns mehr Serum nicht zur Verfügung stand. Wir haben auch für b e s o n d e r e Fälle eine Art Auswertung vorgeschlagen, die in einem „Heruntertitrieren“ besteht, wobei aber die absteigenden Serummengen nur n e b e n der ganzen Dosis angesetzt werden dürfen. E w a l d hat das Arbeiten mit 1·0 ccm Serum scharf angegriffen und als unstatthaft erklärt; unsere großen Erfahrungen konnten uns aber davon nicht überzeugen, und E w a l d hat auch keine theoretischen Beweise für seine Annahme gegeben. Man kann also bei der nötigen Kritik ohne weiters an Stelle der Serummenge von 1·5 ccm jene von 1·0 ccm ansetzen.

An dieser Stelle sei eine M o d i f i k a t i o n d e s D i a l y s i e r v e r f a h r e n s hervorgehoben, das von G e r s b a c h eingeführt worden ist und sich sehr günstig bewährt hat. Eine der Hauptvorzüge dieser Methode ist, daß die subjektive Ablesung des Ergebnisses der Ninhydrinreaktion dadurch objektiver gestaltet wird, daß man die mit Ninhydrin gekochten Röhrchen des Versuchs mit ansteigenden Gemischen von Asparaginsäure, die ebenfalls mit Ninhydrin gekocht sind, vergleicht und so eine objektive Beurteilung der Reaktion und auch eine annähernd quantitative Abschätzung der Menge der Aminosäuren ermöglicht wird. Ferner hat G e r s b a c h, um eine gleichmäßigere Ausgestaltung der Ninhydrinreaktion möglich zu machen, auf die Wasserstoffionenkonzentration jedes Röhrchens Rücksicht genommen, indem er zu jedem Röhrchen das S ö r e n s e n sche Puffergemisch und Neutralrot als Indikator hinzusetzte. Bei Farbenunterschieden wird eine Farbengleichheit durch Zusatz von n/400 Säure oder n/400 Lauge erzielt. Die Ninhydrinreaktion wird nun verschärft, indem man zu jedem Röhrchen 0·5 ccm der 1prozentigen Ninhydrinlösung hinzusetzt und dann alle Röhrchen im kochenden Wasserbad

gleichmäßig 30 Minuten kochen läßt. Betont sei auch noch, daß von den Dialysaten jeweils 2 ccm zur Ninhydrinreaktion angesetzt werden. Mit Hilfe dieser Methodik kann auch eine Mikroreaktion ausgeführt werden; während man zur Makroreaktion 1·5 ccm Serum und ein Gramm Organsubstrat in die Dialysierhülse setzt, verwendet man zur Mikroreaktion 0·3 ccm Serum, daß man mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1·5 ccm auffüllt, fügt ein Gramm des Organs hinzu und dia'ysiert gegen 4 ccm destillierten Wassers. Im weiteren Verlauf gleicht diese Mikromethode vollkommen der Makromethode. Wir haben mit dieser Methode gute Ergebnisse erzielt.

Neben dem Dialysierverfahren hat Abderhalden auch die optische Methode eingeführt. Das Prinzip dieser Methode ist folgendes: Wenn im betreffenden Serum organspezifische Fermente enthalten sind, so wirken sie nicht nur auf das Organsubstrat oder Organeiweiß ein, sondern sind auch auf Peptone, die diesem Organeiweiß entstammen, spezifisch eingestellt. Sie können daher diese Peptone weiter zerlegen und durch diesen Peptonabbau wird das Drehungsvermögen des Serumsubstratgemisches verändert und polarimetrisch ablesbar gemacht, da beim Abbau optisch-aktive Stoffe entstehen. Das Organpepton wird nun in der Weise hergestellt, daß man mit 70 prozentiger Schwefelsäure hydrolysiert, filtriert, das Filtrat einengt, bis ein hellgelb gefärbter sirupöser Rückstand entsteht; dieser wird mit der 100 fachen Menge Methylalkohol gekocht, worauf die siedend heiße Lösung in die 5fache Menge kalten Alkohols hineinfiltriert wird. Es entsteht ein Niederschlag, der durch Filtration von der Flüssigkeit befreit und im Exsikkator getrocknet wird. Das Organpepton wird dann gewogen und auf sein Drehungsvermögen untersucht. Hierauf wird es mit sicher abbauenden Seren geeicht. Zur Ausführung des Versuches geht man dann in der Weise vor, daß man zu 1·1 ccm Serum 1·1 ccm der Peptonlösung setzt. Das Gemisch muß absolut klar bleiben und wird nun in ein Polarisationsrohr, das 2 ccm faßt, eingefüllt. Es laufen zwei Kontrollen mit, eine die 1·1 ccm 0·9prozentige Kochsalzlösung + 1·1 ccm Serum enthält, sowie eine die 1·1 ccm 0·9prozentige Kochsalzlösung und 1·1 ccm Peptonlösung enthält. Die Polarisationsrohre werden in den Brutschrank gesetzt und nach einer Stunde wird im Polarisationsapparat zum erstenmal abgelesen. Nach bestimmten Zeiten folgen dann weitere Ablesungen. Man notiert sich das Ergebnis an einem Koordinatensystem, das an der Abszisse die Zeiten, an der Ordinate die Größe der Drehungswinkel enthält. Diese optische Methode ist, trotzdem sie zu guten Ergebnissen führt, wegen ihrer Kompliziertheit klinisch wenig ausgeführt worden.

Abderhalden hat nun selbst im Laufe der Jahre eine Reihe von weiteren Methoden angegeben, die genannt seien, bevor auf jene eingegangen wird, die von anderen Autoren stammen. Das Dialysierverfahren hat Abderhalden durch die sogenannte direkte Methode vereinfacht, die darin besteht, daß man unter sterilen Kautelen Organsubstrat oder Organeiweiß mit Serum mischt und nach längerer Bebrütung und nach Zentrifugieren beobachtet, ob eine Trübung aufgetreten ist oder nicht. Eine solche Trübung soll nämlich im Falle eines Abbaues entstehen. Ferner hat Abderhalden versucht, die Einwirkung des Serums auf das Organ im histologischen Schnitte zu studieren und den Abbauvorgang im Dunkelfeld zu verfolgen. Dann hat

Abderhalden den Stickstoff und Aminostickstoff der Außenflüssigkeit beim Dialysierversuch bestimmt und ist zu Ergebnissen gekommen, die mit denen der Ninhydrinreaktion übereinstimmen. Schließlich versuchte Abderhalden an Stelle der Dialyse die Ultrafiltration einzuschalten, ferner die Leitfähigkeit und Oberflächenspannung des Serums vor und nach erfolgtem Abbau zu bestimmen. Alle diese Methoden haben sich bisher nicht eingebürgert, trotzdem sie zum Teil zu interessanten Resultaten geführt haben.

Von Modifikationen, die von anderen Autoren stammen, seien an erster Stelle genannt die interferometrische Methode von Paul Hirsch und die refraktometrische Methode von Pregl und de Crinis. Die erstere Methode beruht auf folgendem Prinzip. Beim Abbau von Organen treten Stoffe im Serum auf, die im Gegensatz zu ihren Muttersubstanzen im Serum löslich sind. Es kommt daher zu einer Veränderung der Konzentration und diese Erscheinung läßt sich in exaktester Weise mit dem Interferometer nach Löwe feststellen. Auch eine Mikromethode ist möglich. Die refraktometrische Methode beruht darauf, daß durch den Übergang von abgebauten Stoffen aus dem Organ in das Serum in diesem Änderungen des Brechungsindexes entstehen, die sich mit Hilfe des Refraktometers nach Pulfrich genau und zahlenmäßig feststellen lassen. Auch diese Methode läßt sich als Mikromethode anwenden; eine genauere Schilderung der Technik beider Methoden ist nicht möglich, weil sie Umfang und Rahmen dieses Buches überschreiten würden. Kottmann hat versucht, das Substrat mit Eisen zu beladen; durch den Abbau wird Eisen frei, daß sich leicht nachweisen läßt. Diese Methode wird vor allem in der Schweiz ausgeführt. Ein Verfahren mit Hilfe gefärbter Organsubstrate den Abbau nachzuweisen, über das Abderhalden bereits im Jahre 1914 berichtet, daß sich ihm aber nicht bewährt hat, hat Blunck neuerdings anscheinend mit Erfolg wieder aufgenommen. Als Bedingungen für diese Methodik müssen aufgestellt werden, daß durch den Farbstoff weder Fermente noch Gewebe geschädigt werden und daß nur dann Farbstoff in Freiheit gesetzt werden darf, wenn Abbau eintritt (Serumechtheit). Nach langem Suchen gelang es Blunck einen geeigneten Farbstoff zu finden, und zwar das Metachromviolett B. Da die Methode weniger bekannt ist, sei sie etwas ausführlicher geschildert. Das entblutete Organ wird mit der 25fachen Menge destillierten Wassers übergossen. Etwa 3% Metachromviolett (vom Gewicht des Organs) wird unter Kochen in wenig Wasser und Zusatz von 1‰ Ammoniak gelöst, dem Organ zugesetzt und darauf die ebenfalls heißgelöste Metrachrombeize (doppelt so viel als Farbstoff) zugesetzt; jetzt wird langsam erwärmt, sodaß der Ansatz in einer Stunde etwas zum Kochen kommt. Nach Ersatz des verdunsteten Wassers wird dann nach zwei Stunden unter schwachem Kochen gefärbt. Die Farblösung wird nun durch ein steriles Sieb gegossen, mehrmals steriles Wasser aufgefüllt zum Auswaschen des Chromates und das gefärbte Substrat nun entweder in sterilem Wasser unter Toluol aufbewahrt oder bei 40 Grad im Vakuum getrocknet und trocken sterilisiert. Grundbedingung ist steriles Arbeiten. Blunck verspricht sich sehr viel von dieser Methode; so z. B. hält er sie auch für quantitativ brauchbar, wenn das Anfärben genau gewichtsmäßig vorgenommen und der frei gewordene Farbstoff kolorimetrisch bestimmt wird. Auch histologisch ist die Methode gut

brauchbar, indem erkannt werden kann, welche Zellen oder Zellteile abgebaut werden. Blunck sah in seinen diesbezüglichen Untersuchungen einen neuen Beweis für die Spezifität der Abwehrfermente. Abderhalden selbst hat auch Agglutinationserscheinungen der pulverisierten Organteile beobachtet, er hat ferner Kapillaritätsänderungen des Serums studiert und die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen in dem Serum vor und nach Abbau kurvenmäßig aufgezeichnet. Diese letzteren Methoden haben aber vorläufig nur theoretischen Wert.

Gehen wir nun zu der Kritik über, die die verschiedenen Autoren an den Methoden zum Nachweis der Abwehrfermente geübt haben, so betreten wir damit das Gebiet der theoretischen Eröterungen über die Abderhaldensche Reaktion. Eine Reihe von Autoren ist der Meinung gewesen, daß man das Organparenchym als Substrat für den Dialysierversuch nicht rein erhalten könne, weil die Beimischungen von Bindegeweben u. ä. sich mit den bisherigen Methoden nicht vermeiden ließen. Die Erfahrung hat aber gelehrt, daß dieser Einwand rein theoretischer Natur ist. Da man ferner genötigt war, Leichenorgane zu verwenden, zumal menschliches Operationsmaterial selten zur Verfügung stand, hat man gefordert, daß jeder Organdarstellung erst eine genaue histologische Untersuchung vorausgehen müsse; dies ist besonders wichtig für die Verwendung von Substraten aus Gehirn, da ja die in den Irrenanstalten zugrunde gehenden Patienten meist einen pathologischen Gehirnbefund haben. So sehr diese Mahnung zu beherzigen ist, so hat sich im großen und ganzen doch gezeigt, daß man den gleichen Abbaubefund bekommt, wenn man ein Paralytikerserum mit Gehirnrinde von Paralyse oder Dementia praecox abbauen läßt. Es ist auch in einem größeren serologischen Betriebe kaum möglich, jedes Organ histologisch zu untersuchen und selbst, wenn der untersuchte Teil einen normalhistologischen Befund ergeben hat, ist es immer noch möglich, daß andere Teile des Organs pathologisch verändert sind. Wenn man ganz sicher gehen wollte, müßte man also eine Durchforschung des Präparats in Serienschnitten vornehmen. Obligatorisch ist die histologische Untersuchung jedoch, wenn es sich um die Herstellung von Tumorsubstraten handelt oder, wenn ein Organ schon makroskopisch krankhafte Veränderungen aufweist.

Einer der wichtigsten Einwände, die gegen Theorie und Praxis der A. R. erhoben worden sind, ist derjenige, daß die Stoffe, die mit Ninhydrin reagieren, gar nicht aus dem Organ stammen, sondern aus dem Serum, daß es also gar nicht zum Organabbau kommt, sondern daß es durch irgendwelche Vorgänge zu einer Aufspaltung oder einem Freiwerden von Serumbestandteilen kommt. Diese Anschauung ist vor allem von H. Sachs, Nathan, de Waele und Bronfenbrenner geäußert worden; eine Reihe dieser Autoren nahmen an, daß durch das zugesetzte Substrat gewisse Antifermente inaktiviert werden, sodaß Fermente zur Wirkung kommen, die die Eiweißkörper des Blutserums selbst zerlegen. In ganz besonders einschneidender Weise hat F. Plaut sich auf Grund seiner Versuche über diese Vorgänge geäußert. Fußend auf Versuchen von Wassermann und Keysser ging er in der Weise vor, daß er zu den zu untersuchenden Seren an Stelle der Organsubstrate Stoffe mit starker Adsorptionsfähigkeit wie Koalin, Bariumsulfat, Talkum, Kieselgur

hinzusetzte und nun im Dialysierversuch feststellte, ob die Außenflüssigkeit eine positive Ninhydrinreaktion darbiete. Er glaubte nun tatsächlich festgestellt zu haben, daß durch die Anwesenheit dieser anorganischen, nicht abbaufähigen Substanzen eine Vermehrung der mit Ninhydrin reagierenden Abbaustoffe im Dialysat veranlaßt werden könne. Durch diese Versuche von Plaut war also die Möglichkeit gegeben, daß es sich bei der A. R. nicht um einen echten Organabbau handeln müsse, sondern daß auf physikalischem Wege durch die Organstückchen Veränderungen im Serum hervorgerufen werden, die die Veranlassung für den Übertritt der mit Ninhydrin reagierenden Stoffe gebe. Die Plautschen Untersuchungen wurden von verschiedenen Seiten nachgeprüft; Friedemann und Schönfeld, Peiper, Freund und Brahm bestätigten sie, Berner dagegen konnte die Plautschen Ergebnisse nicht beobachten, ebenso Oeller. Wir selbst konnten ebenfalls keine ins Auge fallenden Reaktionen bei der Anwendung von Adsorbentien feststellen. Ewald hat zwar in einer Reihe von Fällen die Plautschen Feststellungen bestätigen können, hat aber dieser Adsorptionstheorie nur eine geringere, freilich nicht kontrollierbare Bedeutung zugesprochen. F. Plaut hat selbst in einer zweiten Arbeit die Stärke seines ersten Angriffes abgeschwächt. Er konnte nämlich feststellen, daß durch die Organsubstrate, wie sie bei der A. R. verwendet werden, unspezifische Hämolyse hervorgerufen wird, daß aber diese Wirkung durch Digestion mit Serum, durch intensives Auskochen und durch völlige Entfernung des Blutgehaltes aufgehoben werden könne. Da zur Erzielung wirklich geeigneter Organsubstrate für die A. R. intensives Auskochen infolge Entblutung der Organstückchen eine conditio sine qua non darstellt, erscheint nach Plauts Versuchen bei exaktem Arbeiten eine sich in Hämolyse äußernde physikalische Wirkung der Organteilchen nicht möglich.

Wir selbst haben übrigens auch die zweite Serie der Plautschen Versuche nachgeprüft und gefunden, daß nur Organe, die nicht neuerlich gekocht worden waren, geringe hämolytische Wirkung zeigten; waren sie aber in vorschriftsmäßiger Weise ausgekocht, dann übten sie auch keine Spur einer Wirkung auf die roten Hammelblutkörperchen aus (Tabelle VIII). Hierdurch sind Plauts Versuche bestätigt, es ist aber zugleich neuerdings nachgewiesen, eine wie geringe physikalische Wirkung die Organstückchen ausüben. Kafka konnte auch weiter zeigen, daß eine Schädigung des im Serum vorhandenen Komplements durch einen Zusatz von Organsubstraten nicht nachweisbar ist. Die in der Literatur mit so großer Schärfe vertretene Ansicht, daß den Organstückchen an sich schon eine physikalische Wirkung auf das Serum zukomme und dadurch falsche positive Resultate vorgetäuscht werden können, erscheint mir demnach für die Praxis ziemlich bedeutungslos. Auch Abderhalden selbst ist in einer großen Reihe von Versuchen gegen diese Ansicht sowie jene überhaupt, daß die einer positiven A. R. zugrunde liegenden Stoffe nicht dem Organabbau, sondern dem Serum entstammen, aufgetreten. Er hat hingewiesen, auf die sogenannte direkte Methode, ferner auf die histologische Nachweisbarkeit des Organabbaus, auf die Übertragbarkeit der Fermente u. v. a. Wir werden also zu dem Schlusse kommen, daß wir auch heute noch der Ansicht sein müssen, daß es bei der A. R. zu einem Organabbau kommt,

Tabelle VIII.

Es wurden nach Abderhalden fertig behandelte Organe, die wir schon längere Zeit aufbewahrt hatten, ohne und mit neuerlichem Kochen nach der Plautschen Versuchsanordnung untersucht. Ferner wurden Organe, die 16 Stunden mit Serum bei 37 Grad dialysiert worden waren, in gleicher Weise untersucht.

| Organ | Eigenschaft | 1 proz. Hammelblut | Ablesung der Hämolyse nach 2 Std. bei 37 Grad u. 20 Std. Zimmertemp. |
|---|---|---|---|
| Hoden | nicht neuerlich gekocht | 2·0 | Spur — wenig |
| Gehirnrinde | desgleichen | 2·0 | 0 — Spürchen |
| Schilddrüse | desgleichen | 2·0 | starke Lösung |
| Hoden | neuerlich 3mal 15 Minuten gekocht | 2·0 | 0 — Spürchen |
| Gehirnrinde | desgleichen | 2·0 | 0 |
| Schilddrüse | desgleichen | 2·0 | 0 |
| Gehirnrinde | nach 16stündiger Dialyse mit Serum bei 37 Grad | 2·0 | 0 |
| Gehirnmark | desgleichen | 2·0 | 0 |
| Ovarium | desgleichen | 2·0 | 0 |
| Schilddrüse | desgleichen | 2·0 | 0 |
| Nebenniere | desgleichen | 2·0 | 0 |

und daß physikalische Einflüsse, besonders die Adsorption, wenn überhaupt, eine unwesentliche Rolle spielen. Weitere kritische Einwände sowie Beweise für das eben Gesagte werden später noch erörtert sein.

Wenn wir nun der Annahme sind, daß der A. R. tatsächlich ein Organabbau zugrunde liegt, so wäre zu erörtern, was für ein Vorgang diesen verursacht. Abderhalden selbst hat sich von Anfang an für die fermentartige Natur dieser Körper eingesetzt: die Art ihrer Entstehung, die Dauer ihres Verweilens im Blute, sowie der Umstand, daß sie bei höheren Temperaturen als die komplexen Lysine inaktiviert werden, sprechen dafür. Für uns selbst stand als bedeutungsvollstes Phänomen und als leider wissenschaftlich viel zu wenig berücksichtigte Tatsache im Vordergrund jener Grundversuch, der schon von Abderhalden, Fuchs u. a. berichtet worden war und der uns immer in gleicher Art gelungen ist, der Versuch nämlich, beim Kaninchen durch parenterale Einverleibung von für die A. R. vorbereiteten Organen in außerordentlich klarer Weise organspezifische Reaktionen im Dialysierversuch zu erzielen. Der Versuch ist relativ einfach; wir injizierten Kaninchen einige ccm (10) einer Aufschwemmung von zum Dialysierversuch vorbereiteten Organen intraperitoneal. Nach vier Tagen ließen wir die Tiere etwa 16 Stunden fasten, worauf sie durch Entblutung getötet wurden. Der Dialysierversuch

Tabelle IX.

Das Kaninchen erhält am 11. Oktober 10 ccm Kaninchenhodenemulsion intraperitoneal. Vom 15. Oktober, 6 Uhr abends, bis 16. Oktober, 12 Uhr mittags, Karenzzeit. Dann Tötung durch Entbluten.

| Eingestelltes Organ | Serum | Reakt. | Eingestelltes Organ | Serum | Reakt. |
|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchenhoden | aktiv | + | Menschenovarium | inaktiv | 0 |
| do. | inaktiv | 0 | Menschengehirn | aktiv | 0 |
| Kaninchenschilddr. | aktiv | 0 | do. | inaktiv | 0 |
| do. | inaktiv | 0 | Menschenschilddr. | aktiv | 0 |
| Menschenhoden | aktiv | + | do. | inaktiv | 0 |
| do. | inaktiv | 0 | — | aktiv | 0 |
| Menschenovarium | aktiv | 0 | — | inaktiv | 0 |

ergab nun deutliche positive Reaktion mit dem eingespritzten Organ und dem aktiven Serum. Eine ähnliche Organspezifität ließ sich nachweisen, wenn Gemische von Organsubstraten eingespritzt worden waren. Solche Versuche wurden von uns zu verschiedenen Zeiten wiederholt (siehe Tabelle IX [8])) und ergaben stets das gleiche Resultat. Abderhalden hat in jüngster Zeit die Beobachtung gemacht, daß diese Reaktion nur auftritt, wenn das Tier das eingespritzte Organ auch tatsächlich selbst besitzt. Wenn man z. B. ein Kaninchen kastriert und darauf Hoden einspritzt, so tritt nach Abderhalden keine positive Reaktion mit dem Hodensubstrat auf. Abderhalden hat daher auch geglaubt, daß man die Reaktion dazu verwenden könne um nachzuweisen, ob ein Tier eine bestimmte Zellart überhaupt besitzt oder nicht. Der oben geschilderte Tierversuch, der die Grundlage der Lehre von der A. R. darstellt, ist leider von nur wenigen Seiten wiederholt und studiert worden. Pfoerringer und ich haben durch Injektion von Thorium-X Kaninchen leukozytenfrei gemacht; wurden diesen Tieren dann Organpräparate injiziert, so trat keine positive Reaktion im Serum auf, andererseits ergab sich nach Nukleininjektion keine Verstärkung des positiven Ergebnisses. Da wir außerdem gefunden hatten, daß nach Organinjektion es stets zu einer Vermehrung der weißen Zellen des Blutes kommt, haben wir angenommen, daß den Leukozyten eine wichtige Rolle bei der Bildung der Abwehrfermente zukommt. Freilich können wir nach den heute herrschenden Anschauungen der unmittelbar nach der Organinjektion auftretenden Vermehrung der weißen Zellen des Blutes keine so wesentliche Bedeutung mehr zusprechen, da es ja bekannt ist, daß auch Injektionen nicht organischer Flüssigkeiten, ja sogar von Luft, zu einer Vermehrung der weißen Zellen führen. Immerhin ist die Rolle, die die Leukozyten beim Auftreten der Abwehrfermente bilden, durch den Befund

[8]) Diese Tabelle entstammt der Arbeit von Kafka und Pfoerringer (D. m. W., 1914, Nr. 25). Die später häufig wiederholten Versuche ergaben stets ein gleichsinniges Resultat.

am Thoriumtier, den auch Guggenheimer und Pincussohn erhoben haben, deutlich gemacht und gerade im Hinblick auf die neuesten Versuche von Abderhalden, die oben erwähnt worden sind, wäre es denkbar, daß die Leukozyten sich mit den spezifischen Organfermenten beladen, sie an das Blut abgeben und in der Blutbahn zu Wirkung kommen lassen.

Was nun die Natur der sogenannten Abwehrfermente betrifft, so hatten wir schon berichtet, daß Abderhalden und die Anhänger seiner Theorien diese Körper als echte Fermente aufgefaßt haben. Im Gegensatz dazu glaubten Stefan, Steising und Hauptmann, durch ihre Versuche nachgewiesen zu haben, daß den Abwehrfermenten alle Eigenschaften der Ambozeptoren zuzuschreiben seien und daß sie daher in diese Kategorie von biologischen Körpern hineingehörten (siehe auch S. 27). Ich habe die Versuchsanordnung Stefans nachgeprüft, habe aber keinen Beweis dafür gefunden, daß das zugesetzte Organ im Falle einer positiven Reaktion den Reaktionskörper adsorbiert, eine Wirkung aber nur bei Anwesenheit von Komplement zustande kommt. Gerade den letzten Punkt, daß nämlich das Komplement bei der A. R. keine Rolle spielt, habe ich dann durch weitere Versuchsreihen zu erweisen gesucht. Ich konnte feststellen, daß Serum wie Dialysat am Ende des Dialysierversuches einen ziemlich gleichen, und zwar sehr niedrigen Salzgehalt haben. Während der hämolytische Normalambozeptor bis zum Ende des Versuches vollkommen intakt bleibt, ist das Komplement in seiner Wirksamkeit schon nach ein- bis zweistündiger Dialyse deutlich herabgesetzt und am Ende des Versuches nicht mehr oder nur in Spuren nachweisbar, wobei es gleichgültig ist, ob sich in der Hülse Serum + Organ oder Serum allein befunden hatte und ob die Ninhydrinreaktion des Dialysats positiv oder negativ gewesen war. Es hat sich ferner herausgestellt, daß beide Komplementbestandteile, besonders aber das Endstück, geschädigt werden. Auch diese Versuche sprechen mit Deutlichkeit dafür, daß zum Zustandekommen der A. R. Komplement nicht notwendig ist. Dieser Ansicht haben sich auch die meisten Autoren angeschlossen. In Verbindung mit den eben besprochenen Überlegungen stehen auch Versuche, die Komplementsbindungsmethode an Stelle des Dialysierverfahrens zu setzen. Ewald, der Stefans Versuche ausführlich wiederholt hat, hat sich auf den Standpunkt gestellt, daß er die Ambozeptornatur im Sinne Ehrlichs für die Abderhaldenschen Abwehrfermente als noch unerwiesen ansähe. Fauser und andere Autoren hatten schon früher versucht, die Komplementbindung zum Nachweis von Abwehrfermenten heranzuziehen, jedoch ohne Erfolg. A. E. Lampé und L. A. Lampé untersuchten nun die Sera von Basedowkranken parallel mit dem Dialysierverfahren und einer Komplementbindungsmethode, die mit Schüttelextrakten jedoch ohne Dialyse angesetzt wurde. Sie stellten fest, daß sich im Serum Basedowkranker auch komplementbindende Antikörper gegen Basedowschilddrüse, zuweilen auch gegen normale Schilddrüse, Thymus und Keimdrüsen, finden. Bei schwersten Erkrankungsformen fehlten diese Reaktionskörper. Einen engen Parallelismus zwischen Abwehrfermenten und komplementbindenden Antikörpern konnten sie nicht beobachten und kamen daher zu der Annahme, daß höchstwahrscheinlich beide Formen der Reaktionskörper nicht identisch sind. Weitere Untersuchungen liegen, abgesehen von einigen Versuchen

Ewalds, nicht vor. Erwähnt sei nur noch, daß, wie schon hervorgehoben, auch die Zweiphasenreaktion Meinickes zum serologischen Schwangerschaftsnachweis herangezogen worden ist. Wir können abschließend uns dahin äußern, daß die Annahme, die Abwehrfermente seien nichts anderes, als Ambozeptoren, sich nicht als stichhaltig erwiesen hat. In der jüngsten Zeit ist von Abderhalden selbst wieder die Frage aufgeworfen worden, ob die der A. R. zugrunde liegenden Körper auf Grund eines physiologischen oder pathologischen Reizes in der Blutbahn neu gebildet werden oder ob es nur zum Übertritt von Zellfermenten in die Blutbahn kommt. Er stellt sich jetzt auf den Standpunkt, daß man nach der heutigen Lage der Versuchsergebnisse sich der letzten Ansicht anschließen müsse und daß daher der Name Abwehrfermente nicht mehr berechtigt sei. Einer der gewichtigsten Gründe für diese Annahme waren für Abderhalden die Versuche, in denen er feststellen konnte, daß es zur Bildung von Abwehrfermenten nur dann kommt, wenn das Versuchstier auch Träger desjenigen Organs ist, das im Versuche eingespritzt wird. Es sei mir gestattet darauf hinzuweisen, daß gegen diese Annahme Abderhaldens doch eine Reihe von Gründen anzuführen wäre. Es ist schwer sich vorzustellen, daß die betreffenden Bausteine, die nach der früheren Theorie die Abwehrfermentbildung hervorgerufen haben, nach der jetzigen Anschauung auch die Träger der Fermente sein sollen. Es ist unverständlich, warum diese Fermente im Dialysierverfahren in der Lage sind, das zugesetzte Organeiweiß zu zerlegen, dazu aber in der Blutbahn nicht befähigt sind. Wenn man sich diese Dinge auch gezwungen erklären könnte, so ist es schwer sich vorzustellen, wie gerade im Tierversuch nach Einspritzung von Organen Zellteile des betreffenden Versuchstierorgans in das Blut übertreten und hier den Abbau vollbringen; ganz besonders schwierig ist die Erklärung bei Einspritzung von Tumorsubstanz. Sollte sich aber die Annahme von Abderhalden bewahrheiten, so würde es sich hierbei um ganz neue Eigenschaften der Organe und Körpersäfte handeln, die für die Biologie grundlegend wären. In dieser Hinsicht sind die Versuche Bluncks von Interesse, der nachgewiesen zu haben glaubt, daß die Abwehrfermente mit den autolytischen Fermenten identisch sind. Er hat eine Methode angegeben um autolytische Fermentextrakte zu erhalten, die ihres Interesses wegen ausführlicher dargestellt sei. Die Plazenta wird durch Durchleiten von Wasser entblutet, von anhaftenden Blutgerinnseln, Eihäuten und Nabelschnur gesäubert und mit einer Fleischhackmaschine zerkleinert und völlig, wie üblich, entblutet. Darauf wird der Brei mit zwei Teilen Ringerscher Lösung versetzt, mit Toluol überschichtet und acht Stunden mit Wasser von 45 Grad im Vakuumsextraktionsapparat extrahiert. Der Extrakt wird bis zu 30 Grad mit Ammoniumsulfat, welches zuvor konzentriert gelöst ist, versetzt. Der entstehende Niederschlag wird abfiltriert, die Lösung auf 70% Ammoniumsulfatgehalt gebracht, der fermenthaltige Niederschlag abgenutscht und im Wasser gelöst. Aus dieser Lösung wird der Fermentanteil mit der zirka zehnfachen Menge Alkohol gefällt und nach einigen Minuten abgenutscht. Der Rückstand wird mit wenig 50% Glyzerin verrieben, 24 Stunden ausgezogen und filtriert. Der Filterrückstand wird nochmals mit 50% Glyzerin ausgezogen, ebenfalls filtriert und die Filtrate nach der Vereinigung mit der

fünffachen Menge Alkohol gefällt. Aus dem abgenutschten Niederschlag wird das Glyzerin mit 70% Alkohol gewaschen und der Rückstand im Vakuumexsikkator getrocknet. Die getrocknete Substanz wird nun gewogen und in neun Teilen 65% Glyzerin gelöst. B l u n c k hat nun festgestellt, daß die so bereiteten autolytischen Fermentextrakte in der gleichen Weise wie die Abwehrfermente wirksam waren. Für die Praxis ist es aber gleichgültig, ob man sich die Abwehrfermente als neugebildet vorstellt oder nicht.

Wenn wir also auf dem Standpunkt stehen, daß es sich bei denen durch die A. R. nachweisbaren Körpern tatsächlich um F e r m e n t e handelt, so wäre nun die Frage zu erörtern, wie weit ihre O r g a n s p e z i f i t ä t begründet ist. Auch bezüglich dieser Frage ist ein großer Streit in der Literatur entbrannt. Zur sicheren Beantwortung dieser Frage steht uns eigentlich nur das Tierexperiment zur Verfügung; denn bei dem vielseitigen und wechselnden Spiel des biopathologischen Geschehens ist immer die Möglichkeit vorhanden, daß beim Erkranken eines Organs oder auch bei einer physiologischen Veränderung eines solchen auch andere Organe in Mitleidenschaft gezogen werden. So wissen wir, daß bei der Schwangerschaft auch Veränderungen der Hypophyse und der Schilddrüse vorkommen und so wird z. B. beim Basedow nicht nur eine Erkrankung der Schilddrüse, sondern auch eine solche anderer Drüsen mit innerer Sekretion angenommen. Diese Organveränderungen können auch vorübergehender Natur sein und müssen daher histologisch nicht nachweisbar sein; auch Untersuchungen bei normalen Personen sind nicht absolut beweisend, weil auch hier, ohne daß eine manifeste Erkrankung vorliegen muß, Organdysfunktionen vorhanden sein können, wie ja gerade die moderne Erforschung der Konstitution und der prämorbiden Persönlichkeit zu zeigen sich bemüht. Durch den Tierversuch nun gelingt es ohne Frage, in eindeutiger Weise organspezifische Fermente nachzuweisen (siehe Tabelle IX). Bezüglich der klinischen Arbeiten haben wir jene, die mit den gebräuchlichen Methoden arbeiten von denen zu trennen, die zu diesem Zwecke sich ganz besonderer Methoden bedient haben. Ich spiele hier besonders auf die Arbeiten von M i c h a e l i s und v o n L a g e r m a c k, sowie von F l a t o w, die auf Grund ihrer Untersuchungen mit einem Enteiweißungsverfahren die Organspezifität der Fermente bestritten haben, an. A b d e r h a l d e n selbst, H o l l e und S t r a u ß, sowie P a q u i n konnten dagegen auch mit Enteiweißungsmethoden spezifischen Organabbau erhalten und die Arbeiten jener Autoren, die die Organspezifität vollkommen ablehnten, haben doch zum Teil Ergebnisse gebracht, die sich nur erklären lassen, wenn man eine organspezifische Wirkung annimmt. Es ist den Gegnern der Organspezifität auch nie eingefallen, darüber Auskunft zu geben, wieso es kommt, daß ein Serum zu verschiedenen Malen mit verschiedenen Organen angesetzt sich immer nur ein bestimmtes Organ zum Abbau wählen kann und die anderen Organe dann unbeeinflußt läßt. Beispiele für solche Sera finden sich in den Arbeiten selbst der ablehnendsten Forscher. Die Autoren nun, die mit den gebräuchlichen Methoden gearbeitet haben, haben meist die Frage nach der diagnostischen Bedeutung jener nach der Organspezifität vorausgestellt und bei Versagen der ersteren auch die letztere verneint. Dieses Vorgehen ist aus den bereits erwähnten Gründen unstatthaft. Eine Reihe von Forschern hat einen vermittelnden Stand eingenommen wie

Oeller und Stefan u. a., die annahmen, daß neben organspezifischen Fermenten auch allgemein proteolytische Fermente im Blute vorkommen können. Zu ähnlichen Schlüssen kam auch Bauer und in jüngster Zeit hat sich Gersbach ausführlicher über diesen Punkt geäußert. Er hat unter Betonung der Organspezifität der im Tierversuch darstellbaren Fermente auch die Sera von Tieren untersucht, die mit Ruhrbazillen immunisiert und solcher, die mit Staphylokokken infiziert und nachher mit Organen gespritzt waren. Hier fand sich nämlich auch unspezifischer Abbau, der aber quantitativ weit hinter der Reaktion mit dem eingespritzten Organ zurückbleibt. Es ist daher eine Annahme von Kafka bestätigt worden, daß nämlich neben den organspezifischen im Krankenserum auch unspezifische Fermente vorhanden sein können, daß diese letzteren sich aber quantitativ von den ersteren unterscheiden, eine Anschauung, die Ewald ebenfalls teilt.

Es ist klar, daß diejenigen Autoren, die eine Organspezifität der Abwehrfermente auf Grund ihrer Versuche ableugnen, auch von einer Geschlechtsspezifität nichts wissen wollen. Diese wurde zuerst von Fauser mitgeteilt, der bei Psychosen immer nur den Abbau der dem Geschlecht des betreffenden Kranken entsprechenden Geschlechtsdrüse feststellen konnte. Die meisten Autoren, die Fausers Ergebnisse mehr oder weniger bestätigen konnten, sahen auch die Vermutung der Geschlechtsspezifität bestätigt. Ewald konnte sie ebenfalls meist beobachten. Bei den Ausnahmen dürfte es sich um die Wirkung unspezifischer Fermente handeln. Besonders interessant ist die Beobachtung Abderhaldens und Fausers, daß ein Tier, dem Geschlechtsdrüsensubstanz eingespritzt wird, nur dann Abbau zeigt, wenn sein Geschlecht mit demjenigen der eingespritzten Drüsen gleichartig ist.

Bevor wir auf die klinische Verwendung der A. R. eingehen, sei noch eines Punktes gedacht, über den ich mehrmals berichtet habe, der aber meiner Ansicht nach zu wenig berücksichtigt wird: Es ist die Frage der Reaktionsfähigkeit eines Organs, die genau wie in den Versuchen der Immunitätsforschung zu groß und zu klein sein kann. Es ist nötig, daß bei jeder Herstellung von neuen Organen, diese auch, wenn sie vollkommen fertig vorbereitet sind, an der Hand von normalen und kranken Seren auf ihre Reaktionsfähigkeit geprüft werden. Dadurch daß diese Prüfung fast überall unterblieben ist, und die Ergebnisse sofort statistisch verwendet wurden, ist sicher mancher Fehler mitunterlaufen [9]).

Wir gehen nun zur Besprechung der klinischen Verwertung der A. R. über. Dazu sei einiges vorausgeschickt. Ein einwandsfrei ausgeführter Versuch muß, abgesehen von der penibelsten Technik, folgendermaßen aussehen: Handelt es sich z. B. um einen Fall von Schwangerschaft, so muß die Plazenta mit aktivem und inaktivem Serum angesetzt werden, und zwar möglichst Doppelproben, ferner aber müssen ein Kontrollversuch, der Männerserum, sowie einer der das Serum einer Frau, die nicht gravide ist, enthält, schließlich ein sicheres Gravidenserum, alle drei Proben mit Plazenta, angestellt werden. Das Modell eines solchen Versuches gilt aber auch für alle anderen

[9]) Gersbachs verschiedene Ergebnisse in seiner ersten und zweiten Arbeit können vielleicht auf diesen Faktor zurückgeführt werden.

Fälle und es muß prinzipiell gefordert werden, daß nur Ergebnisse verwertet werden, die auf diese Art und Weise angesetzt sind, da sonst auch bei exaktester Technik Fehlerquellen möglich sind. Es kommen ferner für diese Zusammenstellung nur Arbeiten in Frage, die Methoden verwendet haben, die nicht an sich schon unkontrollierbare Fehlerquellen bieten. Wenn auch das Dialysierverfahren nicht aller Fehlerquellen entbehrt, so sind sie doch bei obiger Versuchsanordnung auf ein Minimum reduziert. Dagegen stehen Methoden, wie die Enteiweißung, noch heute zur Diskussion und es können daher Ergebnisse, die mit dieser Technik erhoben worden sind, nicht verwertet werden. Die neuerdings von Jacobi für psychiatrische Fälle angewendete Interferometermethode scheint mir etwas überempfindlich zu sein und nicht nur Konzentrationsänderungen aufzuzeigen, die durch Abbau hervorgerufen worden sind, sondern auch solche, die anderen Quellen entstammen. Die refraktometrische Methode ist recht schwierig in ihrer Technik, ebenso Abderhaldens optische Methode; beide führen aber, wenn richtig ausgeführt, zu guten Ergebnissen. Über die Methoden nach Kottmann (Sorzyme) fehlen noch genügende Nachprüfungen. Die anderen vorher erwähnten, zum großen Teil von Abderhalden selbst eingeführten Modifikationen (direkte Methode, Aminostickstoffbestimmung, Ultrafiltration usw.) sind noch nicht genügend erprobt.

Bekanntlich ist die A. R. zuerst mit Schwangernserum ausgeführt worden, in die Psychiatrie wurde die Methode durch Fauser eingeführt. Hier liegen nun, wie vor einiger Zeit Römer besonders ausgeführt hat, die Dinge besonders schwierig. Sehen wir ganz davon ab, daß die Nomenklatur und Klassifizierung der Psychosen an vielen Stellen verschieden gehandhabt wird, so wäre noch besonders hervorzuheben, daß man oft erst nach längerer Beobachtung in der Lage ist, eine richtige Diagnose zu stellen, ja manchmal eine solche sich erst am Sektionstisch entscheiden läßt; ferner sind uns die körperlichen Grundlagen der Geistesstörungen noch zu einem großen Teil unbekannt und wir müssen zum mindesten annehmen, daß die innersekretorischen Veränderungen hier recht komplizierter Natur sind und sich oft in raschem Wechsel befinden. Es ist daher zu fordern, daß derjenige, der sich mit der A. R. in der Psychiatrie beschäftigen will, vorher genügend Fälle von Schwangerschaft, Neubildungen und reinen innersekretorischen Störungen untersucht hat, weil nur diese Fälle kontrollierbare Ergebnisse bieten. Sehr zu bedauern ist auch, daß wir gerade in der Psychiatrie zwar über eine größere Reihe statistischer Arbeiten verfügen, daß wir aber solche vermissen, die eingehende Krankengeschichten bringen und jeden einzelnen Fall intensivst und häufig nacheinander untersucht haben. Lägen solche Arbeiten vor, so würden wir auf diesem Gebiete einen großen Schritt weiter sein. Die Arbeit von Jacobi war in diesem Sinne gedacht, mußte aber wegen der Zeitverhältnisse gekürzt werden und bedient sich lediglich der interferometrischen Methode. Auch in Ewalds Buch ist dieses Faktum nicht genügend berücksichtigt. Wir selbst haben ständig danach gestrebt, eine solche Arbeit zuwege zu bringen und haben immer wieder Kliniker dafür zu interessieren gesucht [10].

[10]) Zu einer einwandfreien serologisch-klinischen Arbeit gehört vor allem neben dem ausgebildeten Serologen ein interessierter und sehr fleißiger Kliniker; nur einer solchen Zusammenarbeit können praktisch wertvolle Veröffentlichungen entspringen.





Wir können nun an dieser Stelle des Raumes wegen und, um Wiederholungen zu vermeiden, nicht auf jede Arbeit eingehen. Aus einem Überblick über die Literatur ist aber zu ersehen, daß die Unterschiede zwischen jenen Autoren, die sich wirklich intensiv mit diesem Gebiete beschäftigt haben, nicht so große sind, wie von manchen Seiten behauptet wird. Es ist daher eine folgenschwere Verschiebung der wirklichen Verhältnisse, wenn Ewald in seinem fleißigen Buche sagt, daß es den Anschein hat, „als ob es (nämlich die A. R. Ref.) nicht viel brauchbarere Resultate zu liefern imstande ist, als frühere biologische Untersuchungsmethoden, wie die v. Dungernsche Komplementbindungsreaktion, die Meiostagminreaktion und die Bestimmung des antitryptischen Titers". Weder die erste noch die zweite dieser Reaktionen haben in der Psychiatrie zu brauchbaren Ergebnissen geführt, weshalb sie in diesem Buche auch garnicht besprochen werden. Die antitryptische Methode aber zeigt lediglich quantitative Differenzen auf, wie noch später gezeigt werden wird, unterscheidet sich also wesentlich von der A. R. bei der nicht die quantitativen Unterschiede ins Gewicht fallen, sondern die qualitativen, das Abbau bild. Von vielen Autoren ist hervorgehoben worden, daß für eine klinische Verwertung der A. R. deshalb die Unterlagen fehlen, weil nicht genügend Fälle von Normalen untersucht worden sind und die physiologischen Besonderheiten wie Menstruation, Menopause, Laktation, Senium usw. nicht genügend berücksichtigt worden sind, sowie auch besondere Zustände wie Zorn, Schreck, Ermüdung usw. Die Ursache dafür mag darin liegen, daß durch die etwas zu weit vorgreifenden Feststellungen Fausers das Interesse lediglich auf die Diagnostik gerichtet worden ist, und die Grundlagen des ganzen Gebietes vernachlässigt wurden. Immerhin ist schon eine genügende Anzahl von Normalen untersucht worden und es ergibt sich daraus, daß hier der Abbau so unwesentlich ist, daß er kaum in Frage kommt. Es ist auch meist nicht leicht, von Normalen Blut zu erlangen und Mikromethoden, wie sie Paul Hirsch, sowie Pregl und de Crinis vorgeschlagen haben, sind schwierig auszuführen. Die Mikromethode von Gersbach aber arbeitet immerhin mit Blutmengen, die nur durch Aderlaß zu erlangen sind.

Bezüglich der Einzelheiten sei mir gestattet, ausführlicher einzugehen auf drei Arbeiten der neuesten Zeit, das Buch von Ewald, die Veröffentlichung von Römer und jene von Jacobi. Ewald hat stets das Dialysierverfahren angewendet und neben dem aktiven einen Versuch mit inaktivem Serum angesetzt. Er hat 22 Normale untersucht und achtmal Abbau festgestellt, der aber meist sehr schwach war und sich bei Personen zeigte, bei denen sich konstitutionelle Abweichungen fanden. Ewald sagt selbst, daß es nicht angehe, diese Fälle einfach unter die Reaktionstypen Normaler zu rechnen. Eine zweite Gruppe bei Ewald bilden die Fälle von Hysterie, Psychopathie und Neurasthenie. Er fand hier einen bunten Wechsel des Abbaus bei Psychopathie und Hysterie, und zwar in einem Prozentsatz von zirka 50%. Die dritte Gruppe Ewalds umfaßt das manisch-depressive Irresein. Auch hier wurde in mehr als der Hälfte der Fälle Abbau irgend eines Organes gefunden, selten aber fand sich Abbau einer Organgruppe; bei affektiver Übererregtheit zeigte sich auffallend häufig Schilddrüsenstörung, bei Depressionszuständen Leberabbau. Die vierte Gruppe enthält die Epilepsie, hier stellte

Ewald fest, daß in leichten Formen Abbau selten vorhanden ist, daß dagegen vorgeschrittene Fälle häufig Gehirn abbauen; im unmittelbaren Anschluß an den Anfall wurde Fermentschwund festgestellt, ferner wurde ein fast stets vermehrter Gehalt des Serums an dialysablen Stoffen beobachtet; im Anfall wurde Gehirnabbau nicht regelmäßig gefunden. Bei der Paralyse, die in der fünften Gruppe behandelt wird, sah Ewald sehr häufig Gehirnabbau. Bei Dementia praecox (sechste Gruppe) bemerkte Ewald am regelmäßigsten Abbaureaktionen, die konstant waren und besonders häufig in Gruppen auftraten. Die Geschlechtsspezifität war meist gewahrt. Bei Alters- und symptomatischen Psychosen fanden sich durchschnittlich keine einheitlichen Resultate. Das gleiche gilt von den Fällen von Idiotie und Imbezillität. Am Schlusse seiner Zusammenfassung der Ergebnisse bei echten endokrinen Störungen kommt Ewald zu folgendem Resumé, das wörtlich wiedergegeben sei: „Die Untersuchung klinisch sicherer innersekretorischer Erkrankungen führte zu dem erfreulichen Resultat, daß die beobachteten Abbauvorgänge unseren klinischen Vorstellungen in weitgehendem Maße entsprachen, was als willkommene Stütze dafür angesehen werden darf, daß wir bei den anderen, von Abbauvorgängen begleiteten Erkrankungen ebenfalls mit innersekretorischen Störungen parallel oder gleich zu setzenden Anomalien des intermediären Zellstoffwechsels zu tun haben.“ (Seite 188 der Ewaldschen Arbeit.)

Jacobi, der, wie schon erwähnt, lediglich mit der interferometrischen Methode gearbeitet hat, kam bei der Untersuchung von 33 Normalen, 29 Fällen von Psychopathie, 7 Fällen von manisch-depressivem Irresein, 36 Fällen von Dementia praecox, 15 Fällen von Epilepsie mit Demenz, 17 Fällen von Paralyse, 2 Fällen von Amentia zu folgenden Resultaten: Bei Normalen lag der Abbau unter 10%, bis auf Schilddrüsenreaktion bei Männern mit 11·8% und Ovarienabbau bei Frauen mit 14%. Einzelne Charaktertypen waren nicht erkennbar. Im großen ganzen ließen sich zwei Gruppen unterscheiden; die erste umfaßte die Normalen, Hysterischen und Manisch-Depressiven und zeigte einen quantitativ geringeren Abbau als die zweite Gruppe, die Epilepsie, Paralyse, Dementia praecox und Amentia enthielt. Bezüglich des manisch-depressiven Irreseins bestätigte Jacobi Ewalds Angaben; bei Epilepsie zeigten sich nach den Anfällen deutlich niedrigere interferometrische Werte als vor diesen. Bei der Dementia praecox fand sich am häufigsten Geschlechtsdrüsenabbau. Die Frage der Geschlechtsspezifität beantwortet Jacobi nur zum Teil bejahend. Von physiologischen Abnormitäten sei erwähnt, daß vor der Menstruation ein stärkerer Abbau nachgewiesen wurde als nach dieser. Wurden durch Hypnose stark affektbetonte Vorstellungen hervorgerufen, so trat keine Veränderung des Abbaubildes auf. Bezüglich der Theorie der Reaktion sei erwähnt, daß Jacobi einen Parallelismus zwischen der A. R. und den Plasmareaktionen von H. Sachs sowie den Serumreaktionen von Neumann und Hermann nicht finden konnte. Die Adsorptionsvorgänge durch anorganische Substrate behandelt Jacobi ebenfalls, weist aber nach, daß sie sich von jenen, die durch Organabbau entstanden sind, wesentlich unterscheiden. Die Arbeit von Jacobi ist sehr vorsichtig gehalten und es ist schon hervorgehoben worden, daß sie etwas an Wert einbüßt, weil sie sich nur der interferometrischen Methode bedient.



Mehr theoretischer Natur ist die Arbeit von Römer, der sich früher selbst mit der Methode praktisch befaßt hat. Er geht zuerst auf eine Kritik des Phänomens ein, daß die A. R. in der Psychiatrie in so ungewöhnlich affektbetonter Weise aufgenommen und dann ebenso entschieden abgelehnt wurde. Er weist dann ferner darauf hin, daß für die serologische Untersuchung nur Fälle hätten ausgewählt werden dürfen, die in klinischer Hinsicht jeder Kritik standhielten, wofür durch Mitteilung der Krankengeschichten der Beweis beizubringen war. Römer resumiert dann, daß auf Grund der bisherigen Ergebnisse das Serum körperlich Gesunder als frei von organspezifischen Fermenten anzusehen ist, er betont dabei, wie notwendig die Auswahl dabei ist, da ja die offenkundigen Psychopathen, latente Geisteskranke, erblich schwer Belastete u. a. ausscheiden müssen. Hierauf werden die Befunde der A. R. bei der Dementia praecox besprochen und Römer faßt dahin zusammen, daß hier in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle organspezifische Fermente mit deutlicher Konstanz nachzuweisen sind. Am häufigsten findet sich der Abbau von Hirnrinde und Geschlechtsdrüse, in zweiter Linie das Syndrom: Hirnrinde, Geschlechts- und Schilddrüse. Bezüglich der Gruppe der Manisch-Depressiven und der Psychopathen mahnt Römer zur Fortführung der Untersuchungen; bei den Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion betont er den Parallelismus zwischen der A. R. und der pathologischen Physiologie. Römer spricht sich für eine vorsichtige Mitverwertung der A. R., wenn ihr Ausfall durch wiederholte Untersuchungen gesichert ist, bei der Differentialdiagnose aus. Etwas ablehnender verhält er sich bezüglich der Heranziehung der A. R. zur Unterscheidung zwischen Geistesgesundheit und Geisteskrankheit. Eine besonders große Bedeutung weist Römer der A. R. auf theoretisch-psychiatrischem Gebiete zu. Er kommt auf Grund diesbezüglicher Überlegungen zu dem Satze: „Es handelt sich also bei der Dementia praecox um eine chronische kombinierte Dysfunktion des Gehirns und der Geschlechtsdrüse, neben oder statt der die Schilddrüse und die Nebenniere häufig beteiligt sind“ und ferner: „Die Anwendung der Abderhaldenschen Reaktion auf die Dementia praecox hat also einen wesentlichen Fortschritt des Wissens gebracht,“ schließlich: „Wir kommen somit zu dem Ergebnis, daß die serologischen Befunde mit den zurzeit geltenden Annahmen der Klinik, der Erbbiologie und der Konstitutionspathologie über das Wesen der Dementia praecox, im besonderen hinsichtlich der Unwichtigkeit der äußeren Ursachen und der Wichtigkeit der Erbanlage, in weitgehender Übereinstimmung stehen“.

Gehen wir nun auf unsere eigenen Untersuchungen über, so wäre hierzu mitzuteilen, daß wir bis zu heutigem Tage (15. Juli 1923) 6251 Fälle untersucht haben. Unser Material ist auch sehr vielseitig, da uns sehr häufig das Blut von interessanten innersekretorischen Erkrankungen sowie auch von normalen und extrauterinen Schwangerschaftsfällen zugesendet worden ist. Ich bin nun wegen meiner Stellungnahme zur A. R. von Ewald u. a. scharf und ungerechtfertigt angegriffen worden, andererseits ist das Positive meiner Ergebnisse von vielen Seiten nicht anerkannt worden, weshalb ich genötigt bin, in chronologischer Form die Entwicklung meiner Ansichten darzustellen. In meiner ersten Arbeit, die Anfang Juli 1913 fertiggestellt war,

die also gerade zehn Jahre alt ist, habe ich über 120 Fälle berichtet. Meine damalige Schlußfolgerungen seien hiermit in extenso mitgeteilt:

1. Die Dialysiermethode ist imstande, uns in einfacher Weise über bestimmte Störungen im Gehirnstoffwechsel und im Spiele der Drüsen mit innerer Sekretion zu informieren. 2. Abwehrfermente gegen Hirn werden gebildet, wenn das Hirn selbst schon (besonders syphilogen) erkrankt ist, oder wenn Schädigungen dauernd oder plötzlich und intensiv auf seinen Stoffwechsel einwirken. Damit ist nicht gesagt, daß bei jeder Erkrankung des Gehirns Schutzfermente im Blut nachweisbar sind. 3. Abwehrfermente gegen Geschlechtsdrüsen sind für die Dementia praecox charakteristisch; sie scheinen sich sonst nur bei Paralyse oder selten im epileptischen Anfall zu finden; die Idiotie- und Infantilismusformen dysgenitaler Natur müssen nach dieser Richtung hin noch untersucht werden. 4. Abwehrfermente gegen Nebennieren finden sich, wenn auch selten, bei Dementia praecox; auch sie scheinen für die Untersuchung der glandulären Idiotie- und Infantilismusformen bedeutsam zu sein, freilich muß die Technik der Nebennierenpräparierung noch verbessert werden. 5. Abwehrfermente gegen Schilddrüse sind in erster Linie bei Dementia praecox nachweisbar, ferner bei Paralyse; auf dem Gebiete der Epilepsie scheint ihr Auftreten in Beziehung zu den Paroxysmen zu stehen. Die Schilddrüsenerkrankungen bedürfen noch weiterer Untersuchung nach dieser Richtung hin. Jedenfalls neigen gewisse Basedowformen nur in geringem Maße zur Bildung derartiger Abwehrfermente. 6. Abwehrfermente gegen Hypophyse finden wir nur bei Akromegalie und Hypophysentumor. 7. Die Befunde der Fermente gegen Geschlechtsdrüsen scheinen schon jetzt diagnostische und prognostische Brauchbarkeit für das Gebiet der Dementia praecox zu haben; auch bei den größeren Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion sind die Fermentuntersuchungen heute schon von praktischem Werte, wenn sich auch die serologische Untersuchung der klinischen noch unterzuordnen hat. Bei weiteren Nachuntersuchungen, besonders mit der optischen Methode, wird sich der praktische Wert der Abderhaldenschen Untersuchungsmethode noch erweitern. 8. Die besprochenen Befunde ermuntern uns zu therapeutischen Versuchungen, besonders auf dem Gebiete der Dementia praecox und geben uns einen Indikator für die Wirksamkeit angewendeter Präparate. 9. In der Dementia praecox-Gruppe scheint sich die Möglichkeit zu ergeben, gewissen Fällen eine besondere Stellung einzuräumen. Doch darf auch hier die serologische Untersuchung nicht die klinische beherrschen. 10. Hypothesen über die Spezifität einzelner Fermente sind heute noch nicht diskussionsfähig. — Im Dezember 1913 habe ich auf Grund der Untersuchung von 250 Fällen einen Vortrag gehalten und habe, abgesehen von theoretischen Feststellungen bezüglich der Dementia praecox, das früher Gesagte bestätigen können; als neu wurde Nebennierenabbau festgestellt. Ich zeigte damals, daß der Abbau meist pluriglandulär ist, und daß am häufigsten Gehirn plus Geschlechtsdrüse abgebaut wird, aber auch die anderen Kombinationen nicht selten sind. Beim manisch-depressiven Irresein trat ich gegen die Annahme des Leberabbaus bei Depressionszuständen auf, da eine geeignete Darstellung des Leberparenchyms mir schwierig erschien. Ich fand auch in Erregungszuständen Hirnabbau und bei begleitenden inner-

sekretorischen Störungen entsprechende Abwehrfermente. Für die Epilepsie wies ich nach, daß im epileptischen Paroxysmus auch andere Organe, besonders Schilddrüse, abgebaut werden, daß aber auch in der anfallsfreien Zeit sich verschiedene Abwehrfermente nachweisen lassen. Ich warnte davor, aus dem Gehirnbefund zu weitgehende Folgerungen zu ziehen. Auf dem Gebiete der anderen Geisteskrankheiten wurde nichts Neues gebracht. Ich sprach mich zum Schlusse dahin aus, daß die Dialysiermethode zwar eine sehr feinfühlige Methode ist, daß aber gerade deswegen der Dialysierbefund dem klinischen absolut untergeordnet werden müsse. „Es ist noch lange nicht an der Zeit, aus dem Dialysierbefund allein praktische, prognostische, ja forensische Schlüsse zu ziehen, wie sie Beyer getan hat. Wir wollen nicht durch voreilige Schlüsse verhindern, daß die neuen Untersuchungsmethoden zur Lösung vieler großen Probleme beitragen.“ — Im April 1914 habe ich auf der Jahresversammlung des Deutschen Vereins für Psychiatrie in Straßburg einen Vortrag gehalten, dem damals 400 untersuchte Fälle zugrunde lagen. Bei der Dementia praecox wurde wieder das Vorwiegen des Abbaues von Geschlechtsdrüsen festgestellt (62·0%); am häufigsten zeigte sich die Kombination Gehirn + Geschlechtsdrüse (32·2%). Einen Parallelismus zwischen Krankheitsform oder Stadium einerseits und Abbaubefund andererseits, konnte ich nicht feststellen. Bei 18 Fällen von manisch-depressivem Irresein sah ich neunmal Abbau von Gehirn, einmal von Schilddrüse und viermal von Nebenniere. Bei 20 Fällen von Psychopathie beobachtete ich zehnmal Gehirnabbau, einmal Geschlechtsdrüsenabbau, zweimal Reaktionen mit Schilddrüse, einmal mit Nebenniere. Bei der Epilepsie (17 Fälle) war Schilddrüsenabbau im Anfall selbst stets nachzuweisen, außerhalb des Anfalles in etwa 45%. Hypophysenstörungen (Akromegalie, Tumor) zeigten meist deutlichen Abbau von Hypophyse. Die groben innersekretorischen Störungen bei alten Dementia praecox-Fällen wiesen meist keinen spezifischen Abbau auf. Ich führte ferner die serologische Untersuchung von Angehörigen Geisteskranker ein und hob zum Schluß hervor: die seltenen Reaktionen der Manisch-Depressiven gegenüber den Dementia praecox-Fällen, wo pluriglanduläre Typen mit besonderer Beteiligung der Geschlechtsdrüsen vorherrschen, dagegen den seltenen Abbau von endokrinen Drüsen bei Psychopathen; bezüglich der Epilepsie wurde auf den seltenen Abbau von Geschlechtsdrüsen aufmerksam gemacht, sowie auf die fast immer positive Schilddrüsenreaktion im Paroxysmus. Ich regte an, ein und denselben Fall häufiger zu untersuchen, um temporäre Reaktionen auszuscheiden und riet daher zur häufigen Wiederholung der Untersuchung, für besondere Fälle auch zur Anwendung der Vordialyse. — Um die Mitte des Jahres 1915 berichtete ich neuerdings an der Hand von über 600 Fällen. Ich wies hier schon auf die Wichtigkeit der Prüfung des Organsubstrats auf Reaktionsfähigkeit hin und besprach eine Reihe technischer Einzelheiten. Bezüglich der Untersuchung Normaler kam ich zu denselben Ergebnissen wie früher, das gleiche gilt für das Jugendirresein. Bezüglich des manisch-depressiven Irreseins betonte ich, daß Abbau von Gehirnmark seltener von Gehirnrinde vorkommen kann und daß auch isolierter Abbau einer Blutdrüse nicht selten ist. Ich wies ferner auf den Wert der A. R. in der Serologie der glandulären Formen der Idiotie und des Infantilismus hin.

Zum Schluß äußerte ich mich folgendermaßen: „Es muß mit Nachdruck betont werden, daß die Anstellung des Dialysierverfahrens heute immer noch einen wissenschaftlichen Versuch darstellt, der nach vielen Richtungen hin Unbekanntes bietet. Er muß daher von in der Beantwortung biologischer Fragestellungen Geübten ausgeführt werden; der Versuch muß möglichst wiederholt, nach den geschilderten Richtungen hin erweitert werden und man muß stets bemüht sein, bei der Ausführung der Reaktion selbst nicht nur den Krankheitsfall zu klären, sondern auch die Reaktion selbst. Aus diesem ergibt sich ja auch, daß die Abderhaldenreaktion nur dann eine diagnostische Stütze sein kann, wenn sie wissenschaftlich einwandfrei ausgeführt, sich an eine eingehende klinische und anderweitig biologische Untersuchung anlehnt. Die Reaktion allein darf aber weder bei der Diagnosenstellung, noch, was besonders zu betonen ist, bei der Ausführung von Operationen oder forensischen Gutachten bestimmend, sondern nur unterstützend sein und auch dies nur in bezug auf gewisse Fragestellungen." — Oktober 1916 habe ich mich in einer ausführlichen Arbeit an der Hand von vielen Versuchen über die dem Dialysierverfahren zugrunde liegenden Vorgänge geäußert. Im Jahre 1918 konnte ich schon auf eine Zahl von 3229 untersuchten Fällen zurückblicken. Ich wies auf die Schwierigkeiten der serologischen Untersuchung am Krankenbett hin, besprach besonders ausführlich die Fehlerquellen der Technik, besonders die Schwierigkeit der objektiven Beurteilung des Ausfalls der Ninhydrinreaktion. Ich betonte ausdrücklich unsern ablehnenden Standpunkt in bezug auf die forensische Verwertung der A. R. Im Jahre 1921 machte ich im Anschluß an das Erscheinen des Buches von Ewald einige Bemerkungen über Theorie und Praxis der A. R. Zu der ersten sagte ich damals: „Experimentell ist nur ein Faktum festgestellt worden, das uns die Adsorptionswirkung von Organstücken im Sinne der Anaphylatoxinbildung illustriert: nämlich die Hämolyse roter Blutkörperchen; diese findet aber nur statt, wenn die Organstückchen nicht genügend neu ausgekocht sind, kommt also für den einwandfreien Versuch nicht in Betracht. Der Komplementversuch im Reagenzglas zeigt uns, daß die Analogieschlüsse mit anderen Adsorbentien, wie Bariumsulfat, Kaolin, Bolus alba, Stärke usw., nur sehr geringe Beweiskraft besitzen, hierzu kommt noch, daß eine im Komplementversuch demonstrierte adsorptive Schädigung des Komplements durch das Adsorbens noch nicht zum hinreichenden Übergang dialysabler Stoffe führen muß, um eine positive Ninhydrinreaktion vorzutäuschen." Ich sprach mich ferner über die Natur der Abwehrfermente und ihre Spezifität aus und betonte zum Schlusse meinen Gegensatz gegenüber Ewald in der Jugendirresein-Psychopathiefrage.

Aus der chronologischen Übersicht ist zu ersehen, daß ich mich stets befleißigt habe, die Ergebnisse meiner langjährigen Untersuchungen vorsichtig und objektiv zu beurteilen. Im großen ganzen konnte ich meinen vor 10 Jahren eingenommenen Standpunkt behaupten. Wieso aber Ewald dazukommt, auf Seite 189 seines Buches zu schreiben: „Praktisch ausgeübt wird die Methode zu differentialdiagnostischen Zwecken heute von Fauser und von Kafka" ist mir nicht klar. Auch ich habe manche Fehlschläge erlebt; das Gute aber, das ich im Laufe meiner Untersuchungen nicht selten finden konnte, hat

mich dazu verpflichtet, die Methode nicht aus den Augen zu lassen, sie ständig weiter auszuführen und sie von allen wissenschaftlichen Standpunkten aus zu bearbeiten. Wie weit die Methode von den Klinikern differentialdiagnostisch verwendet wurde, entzieht sich meiner Kenntnis. Ich konnte nichts anderes, als Richtlinien dafür geben, und daß diese von Anfang an äußerst vorsichtig waren, ergibt die obige chronologische Zusammenstellung.

Eine große Reihe von Fällen, die ich untersucht habe, habe ich selbst nie zu Gesicht bekommen und es lag nun am subjektiven Faktor des Klinikers, ob er die Befunde höher oder geringer einschätzte. Ich habe stets vor Überschätzung und Unterschätzung der Befunde der A. R. gewarnt, weil ich vorausgesehen habe, daß dadurch die schiefe Stellung entstehen würde, in der sich die A. R. heute befindet. Ganz besonders deutlich geht aus meinen Arbeiten hervor, daß ich mich stets gegen die forensische Verwertung der A. R. ausgesprochen habe.

Wie ich schon erwähnt habe, verfüge ich jetzt über 6251 untersuchte Fälle. Das Material statistisch wiederzugeben, ist mir aus den schon angeführten Gründen nicht möglich. Es wäre aber zu sagen, daß wir im allgemeinen das weiter bestätigt gefunden haben, was wir in den früheren Arbeiten gefunden haben. Wir können auch heute nur sagen, daß wir beim Jugendirresein meist Reaktionen mehrerer Organe gefunden haben, wobei die Kombinationen mit Geschlechtsdrüse am häufigsten waren. Wir haben ferner seit der Publikation von Ewald ganz besonders auf das Verhalten der Psychopathien geachtet und haben hier bedeutend seltener als beim Jugendirresein Abbau gesehen; er trat, wenn überhaupt, schwach und meist immer nur auf ein Organ beschränkt auf. Unser manisch-depressives Material hat sich nicht allzusehr vergrößert, da hier typisch manisch-depressive Fälle selten sind. Bei der Epilepsie konnten wir das Vorherrschen von Schilddrüsenabbau, im Anfall aber auch außerhalb desselben, an großem Materiale bestätigen, in zweiter Linie kam der Geschlechtsdrüsenabbau in dritter Linie der von Nebenniere; Gehirnrindenabbau sahen wir selten und nicht regelmäßig. Man muß aber besonders in dieser Gruppe auf die Verlaufsform und die Eigenart Rücksicht nehmen. Die günstigsten Ergebnisse hatte ich bei Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion ohne Geistesstörung (endokrine Adipositát, Hypophysenstörungen u. v. a.). Hier konnten wir auch in vielen Fällen durch organotherapeutische Behandlung Erfolge erzielen. Auch bei den Formen von Idiotie und Imbezilität auf endokriner Grundlage, wie sie besonders von Weygandt bearbeitet worden sind, konnten manchmal nicht nur diagnostische, sondern auch therapeutische Ergebnisse erzielt werden.

Wir möchten also unseren heutigen Standpunkt gegenüber der A. R. folgendermaßen präzisieren: Die der A. R. zugrunde liegenden Körper sind als Fermente aufzufassen, die, wie der Tierversuch ergibt, auch organspezifisch sind. Im Versuch am Krankenbett werden die spezifischen Befunde nicht selten durch Einwirkung anderer Faktoren, speziell anscheinend durch nicht organspezifische proteolytische Fermente, verdeckt. Die Methoden zum Nachweis der A. R. führen heute noch Fehlerquellen mit, von denen bei kritischer Beurteilung abstrahiert werden muß. Einwandsfreie Methoden muß uns erst die Zukunft bringen. Im allgemeinen aber zeigen alle Methoden prinzipiell ähnliche

Ergebnissse. Die Untersuchung Normaler, die Einwirkung physiologischer Zustände, besonderer Affektlagen und sonstiger im Rahmen des Physiologischen vorkommender Besonderheiten müssen noch in größerem Maßstabe studiert werden. Besonders genaue Berücksichtigung müssen finden die erblich schwer Belasteten und noch in physiologischen Grenzen charakterologisch Abartigen. In dieser Beziehung muß besonders die Untersuchung der Angehörigen von Geisteskranken in weit größerem Maße vorgenommen werden. Die Gruppe des Jugendirreseins hebt sich durch die häufigen starken, meist pluriglandulären und konstanten Befunde hervor. Sie unterscheidet sich hierdurch von der Psychopathie und dem manisch-depressiven Irresein, bei denen Abbaureaktionen meist nur vorhanden sind, wenn die klinische Untersuchung deutliche Störungen des vegetativen Nervensystems und der inneren Sekretion nachgewiesen hat. Bei der Epilepsie ist charakteristisch, daß der Abbau in einer gewissen Beziehung zum Anfall steht. Hier können deshalb nur Serienuntersuchungen die differentialdiagnostischen Abgrenzungen gegenüber der Hysterie erleichtern. Bei den groben Störungen der inneren Sekretion ohne Psychose leistet die A. R. die besten Dienste.

Aus obigem ist zu ersehen, daß unsere Ergebnisse nicht wesentlich von denen anderer Autoren abweichen; es ist fast lediglich die Frage der Bewertung der Befunde in der sich wirklich größere Unterschiede finden; natürlich muß abgesehen werden von Arbeiten, die die A. R. vollkommen ablehnen, wie z. B. jene von F. Plaut, der jegliches positive Resultat auf Suggestionswirkung zurückführt. Diese Ansicht wird heute auch von den größten Gegnern der A. R. nicht geteilt. Es ist ohne Frage, daß die auch heute schon durch die A. R. gegebene Gesetzmäßigkeiten sich werden klarer herauskristallisieren lassen, wenn wir über Methoden verfügen werden, die frei von Fehlerquellen und objektiv ablesbar sein werden und, wenn wir über die der A. R. zugrunde liegenden Vorgänge werden besser unterrichtet sein. Heute darf die A. R. zur diagnostischen Verwendung nur mit allergrößter Vorsicht herangezogen werden, andererseits aber muß sie als interessantes Symptom mit herangezogen und an ihrer weiteren Entwicklung mitgearbeitet werden.

Im Liquor cerebrospinalis sind Abwehrfermente nicht gefunden worden; im Urin haben Kafka und Sagel derartige Körper nachgewiesen, da aber die Methode zum Nachweis noch komplizierter ist als jene im Blute, hat Kafka vorläufig von derartigen Untersuchungen abgesehen [11]).

### dd) Fermente (mit Ausschluß der Abwehrfermente).

Über Fermente ist auf psychiatrischem Gebiete wenig gearbeitet worden; das ist besonders kennzeichnend gegenüber der Unmenge von Arbeiten, die die Abwehrfermente betrafen, bei denen also die diagnostische Tendenz unverkennbar war. Aber es ist auch sehr bedauerlich, denn gerade die Fermentforschung ist imstande, uns wichtige biologische und pathogenetische Gesichtspunkte zu erschließen, wenn auch die Untersuchungsmethodik zeitraubend und schwierig, die praktische Ausbeute vorläufig noch gering ist.

---

[11]) Ewald erwähnt in seinem Buche, daß ich diese Methode auch jetzt noch ausübe. Das ist nicht der Fall; ich warte diesbezüglich günstigere Zeiten ab.



Unter Fermenten versteht man nach der Formulierung von C. Oppenheimer katalytisch wirkende Substanzen, die von lebenden Zellen erzeugt werden, ohne daß ihre Wirkung an den Lebensprozeß als solchen gebunden ist; sie sind imstande, chemische Prozesse in beschleunigtem Verlaufe auszulösen, ohne daß sie selbst dabei verändert werden. Ihre Wirkung ist spezifisch, d. h., sie richtet sich nur auf Stoffe von ganz bestimmter struktureller und stereochemischer Anordnung. Emil Fischer hat daher das Gleichnis geprägt, daß das Ferment zu dem von ihm zu beeinflußenden Körper sich verhält wie der Schlüssel zum Schloß. Dieser Satz bezieht sich aber nur auf die stereochemische Konfiguration der Körper, wodurch sich auch der Unterschied gegenüber den organspezifischen, den Abwehrfermenten, ergibt. Die zentrale Stellung der Biologie der Fermente hat Fodor in seinem Buch „Das Fermentproblem" nach den modernsten Gesichtspunkten besprochen. Hier kann nur auf dieses interessante Buch hingewiesen werden.

Wie schon erwähnt, verfügen wir in der Psychiatrie nur über wenige Arbeiten, die das Verhalten und Vorkommen der Fermente in Blut und Liquor betreffen. Bezüglich des autolytischen Ferments sind mir frühere Arbeiten auf unserem Gebiete nicht bekannt. Ich selbst habe nur Liquor nach dieser Richtung hin untersucht und gefunden, daß im Liquor Autolyse zwar auftreten kann, aber nur in sehr geringer Stärke und nicht konstant. Da bezüglich des Serums von Wiener, sowie von Baer und Loeb nachgewiesen worden war, daß das Serum zwar allein schwach autolysiere, andererseits schon in geringer Menge imstande sei, die Autolyse zu hemmen, haben wir auch derartige Versuche mit Liquor angesetzt, konnten aber einen die Autolyse hemmenden Körper in dieser Flüssigkeit nicht feststellen. Bezüglich des Verhaltens bei Krankheiten schien die Paralyse eine etwas stärkere autolytische Funktion auszuüben. Eine eingehende Durchforschung der Sera Geisteskranker auf autolytische Fermente wäre deswegen besonders wünschenswert, weil von verschiedenen Autoren die autolytischen Fermente mit den Abwehrfermenten identifiziert werden. (Siehe diesbezüglich S. 48.)

Gehen wir nun zu den Lipasen über, so sind bekanntlich die Meinungen bezüglich des Vorkommens im normalen Zustande nicht einheitlich. Während Mansfeld und Connstein ihr Vorkommen normaler Weise bestreiten, hat Hanriot den Befund einer Monobutyrinase festgestellt. Dieses wurde von Arthus bestätigt, und Michaelis und Rona, sowie Izar konnten auch eine Tributyrinase im Serum finden. Eine Vermehrung der Lipase wurde durch Abderhalden und Rona nach Fettfütterung festgestellt. Im pathologischen Serum wurde das lipolytische Ferment häufig und vermehrt nachgewiesen. Citron und Reicher sahen bei Syphilitikern meist eine Steigerung des Lipasegehaltes des Blutserums. Bezüglich des Liquors stellten die erwähnten Autoren fest, daß einige wassermannpositive Rückenmarksflüssigkeiten von Paralytikern lipolytisch wirkten. Garnier konnte bei syphilitischer Meningitis, Ikterus und Tuberkulose der Meningen keine Lipase nachweisen, ebenso Přibram und Nizzi. Wir selbst haben neben fünf normalen Fällen 14 Paralysen, 3 Fälle von Gehirnsyphilis, 1 Tabes, 1 Epilepsie, 2 Fälle von Delirium tremens, 4 von seniler Demenz, 1 Dementia praecox, 1 Idiotie, 1 Amentia, 1 manisch-depressives Irresein, 1 Arteriosklerose und

5 normale Fälle im Liquor auf Lipase untersucht, eine Reihe davon auch im Blute. Wir sahen bei Paralyse bei 10 der 13 untersuchten Fällen Lipase im Liquor, zum Teil recht hohe Werte, ferner in 2 Fällen von Gehirnsyphilis, in 1 Fall von seniler Demenz und 1 Fall von manisch-depressiven Irresein. Von den normalen Fällen zeigten 4 von 5 Lipasebefunde im Liquor, es war aber die Wassermannsche Reaktion bei diesen Fällen nicht gemacht worden. Im Blute fanden sich bei allen Fällen von syphilitischer Geisteskrankheit hohe Zahlen für Lipase, während die nichtsyphilitischen bis auf einen mit einer geringen Fermentmenge negativ nach dieser Richtung hin reagierten. Von Interesse ist, daß hohe Lipasezahlen im Liquor niedrigen oder negativen Werten im Serum gegenüberstehen können. Szabó hat diese meine Befunde bestätigt.

Von Karbohydrasen wäre zu erwähnen, daß Blumenthal ebenso wie Cavazzani Glykolyse im Liquor nachgewiesen haben. Diese Ergebnisse wurden von anderen Autoren bestritten, in letzter Zeit aber wieder von Leschke und Pincussohn auf Grund ausführlicher Untersuchungen nachgewiesen. Invertase konnte Szabó im Liquor nicht feststellen.

Bezüglich der Diastase bestehen am meisten Angaben in der Literatur. Ihr Vorkommen im Blute ist seit langem bekannt (Bial 1893). Im Liquor hat Cavazzani zuerst die diastatische Wirkung festgestellt. Grober gelang dasselbe bei chronischem Hydrocephalus, ebenso Panzer, während Lewandowsky Cavazzanis Angaben nicht bestätigen konnte. Lüthge fand Diastase im Liquor bei epidemischer Meningitis; ich selbst habe Liquor und Blutserum bei verschiedenen Psychosen auf Diastase untersucht und zwar mit der Methode nach Wohlgemuth sowie mit der Glykogenmethode. Zur Untersuchung kamen neben vier Normalfällen 9 Paralysen, 1 Fall von Lues cerebri, 7 Fälle von Dementia praecox, 3 Fälle von Idiotie, 4 von Alkoholismus, 3 organische Erkrankungen des Zentralnervensystems, 2 akute Psychosen, 1 alte Tabes und 2 Meningitiden. Im Blute fanden wir erhöhte Zahlen bei begleitender Nephritis und bei chronischem Alkoholismus, im Liquor sahen wir normalerweise keine oder nur sehr geringe Diastasemengen; am nächsten standen Epilepsie und Idiotie. Die höchsten Werte zeigten sich bei Paralyse, ferner in absteigender Reihe im Liquor der Dementia praecox-Fälle, der Alkoholiker, der Arteriosklerotiker, schließlich der Meningitiden. Szabó sah Diastase in geringem Maße bei Hysterie und Manie, in stärkerem Maße bei Paralyse, Alkoholpsychose, Dementia praecox und seniler Demenz. Hayaschi hat Serum und Liquor bei Paralyse, Dementia praecox und dem manisch-depressiven Irresein auf amylolytische Fermente untersucht und gefunden, daß die amylolytische Kraft des normalen Serums 128 Einheiten beträgt. Bei Paralyse bestehen gewöhnlich normale Werte im Serum, doch sind sie vermindert bei Aufregungs- und Angstzuständen, vermehrt bei Besserungen. Im Liquor wurden die gleichen Verhältnisse beobachtet. Beim Jugendirresein bestehen ebenfalls normale Werte, eine Zunahme wurde aber nicht beobachtet; im Liquor ist das Vorkommen das gleiche wie bei der Paralyse. Bei der Manie sind die Serumwerte im allgemeinen normal, doch geht tobsüchtige Erregung mit Verminderung, Ruhe mit Vermehrung einher. Die Melancholie zeigt normale Werte, die bei Angstzuständen im Blut und Liquor vermindert sind.

Bezüglich der Amidasen wäre zu sagen, daß nach dem glycyltryptophanspaltenden Ferment nur Williamson und Philipps sowie Szabó gesucht haben, ohne es im Liquor finden zu können. Peptolytische Fermente glaubte Szecsi im Liquor nachgewiesen zu haben. Das tryptische Ferment wurde im unbeeinflußten Serum wegen der Interferenz der antitryptischen Stoffe nicht ohne weiteres nachgewiesen, findet sich aber nach Jochmann, Erben und Schumm in den polynukleären Leukozyten. Im Liquor glaubte Dochez in Fällen von Meningitis mit Ausnahme der epidemischen die Tryptase festgestellt zu haben. Das gleiche berichten Fießinger und Marie, die freilich den Leukozyten die ursächliche Rolle zuschieben. Ich selbst habe einige Rückenmarksflüssigkeiten von Paralytikern und Dementia praecox-Kranken mit der Osmiummethode untersucht, konnte aber tryptisches Ferment nie nachweisen. Das gleiche fand Szabó, der auch zu einem negativen Resultat bezüglich des Pepsinferments im Liquor kam. Auch das Labferment konnte Szabó im Liquor nicht nachweisen. Über die Atmungsfermente wäre zu sagen, daß Szabó eine Zymase in der Rückenmarksflüssigkeit nicht feststellen konnte. Was die Oxydasen betrifft, wäre zu bemerken, daß Cavazzani ein solches Ferment, daß er Zerebrospinase nannte, in der Rückenmarksflüssigkeit festgestellt zu haben glaubte. Pighini fand, daß sowohl der normale Liquor wie auch derjenige Geisteskranker ein oxydationsvermittelndes Ferment enthalte, das er mit Cavazzanis Zerebrospinase identifizierte. Ich konnte bei Anwendung der Methodik der Oxydation des Formaldehyds zur Ameisensäure ebenso wie Szabó ein derartiges Feremnt nicht feststellen, dagegen konnten die Angaben Cavazzanis und Pighinis von Szabó bestätigt werden, der diesem Ferment eine wichtige Rolle im Stoffwechsel des Z. N. S. zuspricht. Hayaschi hat das Verhalten des oxydativen Ferments im Blut und Liquor untersucht und festgestellt, daß bei Paralyse die Werte im Serum erhöht sind und bei Erregungen abnehmen, im ruhigen Zustande anwachsen; zu Zeiten von Anfällen steigt der Titer des oxydativen Ferments im Serum. Im Liquor der Paralytiker ist das oxydative Ferment stets vermehrt. Für das Jugendirresein gilt im allgemeinen das Gleiche, nur findet sich bei tobsüchtiger Erregung, noch mehr in stupurösen Zuständen, eine Vermehrung des oxydativen Ferments im Serum. Bei der Manie ist der oxydative Fermentgehalt im Blut und Liquor vermindert, ebenso bei der Melancholie, wobei in beiden Fällen bei Verschlimmerungen eine Vermehrung des Gehalts. Diese letzteren Punkte glaubt Hayaschi auch differentialdiagnostisch verwerten zu können. Lakkase und Tyrosinase fand Szabó im Liquor in Spuren. Eine Katalase konnte Barbieri im Liquor bei verschiedenen Geisteskrankheiten nicht feststellen; dagegen glaubte Szabó gefunden zu haben, daß der Liquor eine schwache katalytische Wirkung ausübe.

Zusammenfassend wäre also zu bemerken, daß die Fermentforschung in den Körperflüssigkeiten Geisteskranker bisher zu praktisch brauchbaren Resultaten nicht gekommen ist, daß sich aber immerhin eine Reihe so interessanter Tatsachen ergeben hat, daß sie es rechtfertigen würden, wenn diesem Gebiete in der Zukunft mehr Beachtung geschenkt werden würde. Zu unterstreichen ist schon heute, daß wir auf diese Weise einiges über die Biologie

des Z. N. S. und des Liquors erfahren haben, daß wir Unterschiede im Fermentgehalt pathologischer und normaler Körperflüssigkeiten sehen und daß wir über die Entstehungsart der Fermente auch einiges auf diesem Wege erfahren können.

## b) Unspezifische humorale Veränderungen.

### aa) Morphologische Veränderungen.

Die Veränderungen im morphologischen Aufbau der Körperflüssigkeiten gehören streng genommen nicht in unser Gebiet. Sie stehen aber in so inniger Beziehung zu den humoralen Vorgängen, daß ihre Behandlung an dieser Stelle notwendig erscheint.

Im Blute handelt es sich hier im wesentlichen um die Feststellung der Veränderungen des Blutbildes, also der quantitativen und qualitativen Verhältnisse der Blutzellen bei psychischen Erkrankungen; anzuschließen wäre die hier seltener notwendige Untersuchung auf Bakterien. Im Liquor spielt die quantitative und qualitative Zelluntersuchung eine ganz besondere Rolle; es kommt hinzu die Prüfung auf Tumorzellen, Teile der Cysticercusblasen, Kristalle und Mikroorganismen.

Die Feststellung des Blutbildes hat in der neuesten Zeit an Bedeutung verloren, da die umfangreichen Untersuchungen, die sich speziell an die hämoklasische Krise Widals angeschlossen haben, zu dem Ergebnis gekommen sind, daß die Blutzusammensetzung speziell jene des weißen Bildes einen sehr veränderlichen Faktor darstellt, der nicht nur durch die Aufnahme von allerlei nährstoffreien Flüssigkeiten, sondern auch auf psychische Reize hin weitgehend reagiert. Diese Befunde mahnen uns dazu, bei der praktischen Beurteilung der Blutbilder möglichst vorsichtig zu sein und die Untersuchungen tunlichst unter gleichen Bedingungen vorzunehmen. Bezüglich der Methodik der Untersuchung des Blutbildes braucht hier nichts erwähnt zu werden, weil sie sich vollkommen derjenigen auf anderen Gebieten der Medizin anschließt. Für die Untersuchung der Blutplättchen sind in der neuesten Zeit eine Reihe von Methoden angegeben worden, doch spielen diese, abgesehen von einigen anaphylaktischen Zuständen, in der Psychiatrie keine wesentliche Rolle.

Das Streben, sich auf psychiatrischem Gebiete mit hämatologischen Untersuchungen zu beschäftigen, rührt hauptsächlich davon her, daß vor allem durch Kocher charakteristische Veränderungen des Blutbildes bei Störungen der inneren Sekretion zumal beim Basedow gefunden worden waren. Aber schon zwei Jahre früher hat Bruce derartige Untersuchungen bei Psychosen angestellt und sie sogar zur Grundlage einer neuen Einteilung der Geisteskrankheiten gemacht. Er fand nämlich für einzelne Krankheitsformen typische Blutbilder. So sah er bei Paralyse Leukopenie, bei der akuten Manie im Beginne eine starke Vermehrung der weißen Zellen, und zwar als Polynukleose; die Zahlen für beide Phänomene gingen mit dem Abklingen des Anfalls zurück. Für die Katatonie beschrieb er ebenfalls als typisch eine starke Vermehrung der Weißen und Polynukleose, deren Zahlen unmittelbar vor dem Abfall des katatonischen Anfalles auf das Maximum steigen. Ein Ansteigen der Eosinophilen sah er als prognostisch günstiges Zeichen an. Auch bei der

Hebephrenie sah er eine Vermehrung der Weißen, meist aber waren die Mononukleären davon betroffen. Diese Befunde sind leider nicht bestätigt worden; immerhin sehen wir in dieser Arbeit einen Versuch, die hämatologische Methode in die Psychiatrie einzuführen. Auch auf dem Gebiete der Schilddrüsenstörungen hatte Kocher Vorgänger. So beschrieben Mac Carrison, Krecke, Caro u. a. Lymphozytose nicht nur beim Basedow, sondern auch beim endemischen Kropf und bei der Struma. Im Jahre 1912 faßte Borchardt die Erfahrungen über das Blutbild bei Erkrankungen der inneren Sekretion dahin zusammen, daß bei allen Erkrankungen der Schilddrüse Hypophyse und der Nebennieren eine Verminderung der Polynukleären dagegen eine Vermehrung der einkernigen Zellen, besonders der Lymphozyten vorkomme. Häufig sei Eosinophilie zu beobachten. Weder Schilling noch Naegeli haben exaktere Angaben über die Blutbilder bei Störungen der inneren Sekretion und bei Nervenkrankheiten gemacht. Im großen ganzen steht man heute auf dem Standpunkt, wie ich ihn bezüglich der Erkrankung der inneren Sekretion in Tabelle X aufgezeichnet habe.

Auf dem Gebiete der Nerven- und Geisteskrankheiten wäre vor allem eine Arbeit von Hoesslin zu nennen, der schon im Jahre 1911 festgestellt hatte, daß bei Neurasthenikern häufig Lymphozytose vorkomme. In diesem und in den folgenden Jahren sehen wir dann auch eine Reihe von Arbeiten, die sich mit dem Blutbild bei Psychosen beschäftigen. Hervorzuheben wäre, daß sich J. H. Schultz bereits im Jahre 1906 mit diesen Dingen beschäftigt hat, ebenso Bodington im Jahre 1907 und Rougean im Jahre 1906. Im Jahre 1911 hat sich Itten ausführlicher mit der Hämatologie des Jugendirreseins befaßt, hat aber nichts Gesetzmäßiges gefunden. Im Jahre 1913 hat Sauer intensivst die Untersuchung der Blutbilder bei funktionellen nervösen Leiden durchgeführt und hat bei all diesen Erkrankungen mit großer Regelmäßigkeit eine Lymphozytose gefunden. Er spricht daher diesem Befunde diagnostischen Wert zu zur Abgrenzung von den organischen Erkrankungen des Z. N. S., nicht aber von den Schilddrüsenstörungen. Anläßlich von Untersuchungen über die Widalsche hämoklasische Krise kamen Glaser und Buschmann zu dem Ergebnis, daß konstante vagotonische alimentäre Leukopenie (im Gegensatz zur sympathikotonischen digestiven Leukozytose) sich bei funktionellen Neurosen findet, sodaß eine Reihe dieser Erkrankungen besonders mit depressiver Gemütsstimmung sich auf Grund dieses Symptoms in eine Krankheitsgruppe zusammenfassen lassen. Im Jahre 1914 erschien die ausführliche Arbeit von J. H. Schultz über die Hämatologie der Psychosen, die auf großem Material basierte; er fand bei der Schizophrenie eine Vermehrung der roten Blutzellen, die er kapilläre Erythrostase nannte. Er sah ferner bei den Erstanfällen des Jugendirreseins Neigung zu wechselnd starker polynukleärer Leukozytose, gelegentlich Vermehrung der Mononukleären, Eosinophile normal oder herabgesetzt. In chronischen Fällen wurde Lymphozytose beobachtet und wechselnde Zahl der Eosinophilen. In Endstadien war das Blutbild normal, es bestanden aber auch Lymphozytose und Eosinopenie, ebenso wie Eosinophilie. Bei Serienuntersuchungen betonte er die Wichtigkeit der Prognostik. Für die Epilepsie, und zwar für den Anfall fand Schultz Lymphozytose mit Eosinopenie; Blutveränderungen gehen dem Anfall stunden- und tagelang

## Tabelle X.

### Blutbilder bei groben Störungen der inneren Sekretion.

| Krankheit | | Blutbild |
|---|---|---|
| Schilddrüse | Basedow | Lymphozytose, Eosinophile variabel, meist vermehrt, Mastzellen vermindert (Kocher 1908), Verminderung der Weißen, Lymphozytose (Turin), Weiße normal, relative Lymphozytose (50% und mehr) (Domarus), Leukopenie, „Mononukleose" (Falta) |
| | Basedowoid | Unregelmäßige und abgeschwächte Befunde gegenüber Basedow (Turin, Domarus) |
| | Myxödem | Lymphozytose, Abnahme der Neutrophilen (Beuel und Engel), Verminderung der Roten und des Hämoglobins, „Mononukleose", Hypereosinophelie (Falta), Verminderung des Roten und des Hämoglobins, Weiße normal, Neutropenie, relative, nicht absolute Lymphozytose (Emery) |
| | Struma simplex | Normaler Blutbefund (Kocher, Turin, Kostlivy, de Stefano), Lymphozytenvermehrung (Chr. Müller, Bielajew) |
| Hypophyse | Akromegalie | Lymphozytose, Mononukleose und Hypereosinopholie (Sabrazès und Bonnes, Messedaglia, Falta) |
| | Dystrophia adiposo-genitalis | Verminderung der Erythrozyten und des Hämoglobins, normale Leukozytenzahl und ausgesprochene „Mononukleose" (Falta und Bestelli) |
| Nebenniere | Addison | Erythrozyten und Hämoglobin herabgesetzt, Weiße normal (Falta), Lymphozytose (Neusser), Lymphozytose, Neutrophile stark vermindert (Better und Münzer) |
| Epithelkörperchen | Tetanie | Hyperglobulie (Fr. Müller und Fleiner, Kahn und Falta), Mononukleose im Intervall, Vermehrung der Weißen, besonders der Eosinophilen im akuten Stadium (Falta) |
| Geschlechtsdrüsen | Eunuchoidismus | Erythrozyten und Hämoglobin meist normal, Weiße vermehrt, Vermehrung der Lymphozyten und Mononukleären, Eosinophile normal (Falta) |
| Thymus | Hyperplasie | Erythrozyten normal, starke Vermehrung der Weißen, sehr starke Lymphozytose (Klose) |

voraus. In den freien Intervallen ist das Blutbild normal, bei älteren Fällen besteht aber die Tendenz nach dem Aufbau des Anfallsblutbildes. Im Jahre 1913 hat auch Jödicke das Blutbild bei der Epilepsie untersucht, der den differentialdiagnostischen Wert der Vermehrung der weißen Zellen im Anfall besonders betonte. Im Jahre 1914 hat Zimmermann das Jugendirresein hämatologisch studiert; er fand Vermehrung der Lymphozyten, Mononukleären und Eosinophilen. Prognostische Schlüsse wagte derselbe Autor aus seinen Befunden nicht zu ziehen. Die Epilepsie hat Zimmermann im Jahre 1916 im hämatologischen Bilde bearbeitet, wobei er besonders auf die Eosinophilen Rücksicht nahm und in der Zählkammer nach Dunger zählte. Er sah nun in der anfallsfreien Zeit eine Vermehrung der Eosinophilen, die im Anfall selbst stark herabging, ja null wurde. Das Epilepsieproblem wurde dann weiter besonders von der Hartmannschen Schule nach dieser Richtung hin bearbeitet. Hartmann und di Gaspero berichteten, daß der epileptische Symptomenkomplex im allgemeinen große Schwankungen der weißen Zellen zeige. Vor dem Anfall besteht Leukopenie, nach dem Anfall sind die Lymphozyten und Mononukleären vermindert, während die Eosinophilen vor den Krampfanfällen vermindert, nach ihnen vermehrt sind. In jüngster Zeit hat Wuth neben verschiedenen anderen Untersuchungen auch das Blutbild beim Jugendirresein und bei anderen Psychosen untersucht und nichts Charakteristisches gefunden. Wir werden aber auf die Wuthsche Arbeit noch an anderer Stelle einzugehen haben.

Zusammenfassend wäre zu bemerken, daß besonders das Jugendirresein und die Epilepsie hämatologisch bearbeitet worden sind. Bezüglich des Jugendirreseins haben sich diagnostisch brauchbare Gesetzmäßigkeiten nicht ergeben, doch kann immerhin die serienweise Untersuchung des Blutbildes in solchen Fällen manchen praktisch und theoretisch wichtigen Aufschluß erteilen. Betreffs der Epilepsie sind die Autoren zu ziemlich übereinstimmenden Ergebnissen gekommen; diese sind sowohl praktisch zur Abgrenzung von anderen Krampfkrankheiten, wie auch theoretisch in bezug auf die Frage der Pathogenese interessant. Es sei darauf hingewiesen, daß die Untersuchungen von Schlecht über das Blutbild im anaphylaktischen Anfall zum Teil den Ausgangspunkt für diese Untersuchungen geboten haben und daß die Ergebnisse bei Epilepsie auch mit den Feststellungen Schlechts (initiale Gesamtleukopenie mit Neutrophilenabfall und Verminderung der Eosinophilen bei relativer Vermehrung der Lymphozyten, nach dem Anfall Vermehrung der weißen Zellen mit relativer Vermehrung der Eosinophilen), eine gewisse Übereinstimmung zeigen. Über die sich hier ergebenden Fragen wird noch in dem Teil zu berichten sein, der sich speziell mit Epilepsie befaßt. (S. 132.) Auf Grund unseres eigenen Materials, das neuerdings 1000 genau untersuchte Fälle enthält, können wir Besonderheiten des Blutbildes bei Paralyse und speziell im paralytischen Anfall nicht feststellen; unsere praktischen Ergebnisse decken sich im großen ganzen mit den Feststellungen von Wuth. Interessante Resultate in einigen besonderen Fällen (Asthma, anaphylaktische Zustände) werden wir im speziellen Teil berichten.

Wenn wir nun zu dem Zellbild des Liquor cerebrospinalis übergehen, so wäre hier vor allem gegenüber dem Blute der prinzi-

pielle Unterschied festzustellen, daß die normale Rückenmarksflüssigkeit so gut wie keine Zellen enthält, die quantitative Bestimmung der zelligen Elemente im Liquor daher von großer praktischer Bedeutung ist. Um sie festzustellen, geht man in der Weise vor, daß man den Liquor mit der Verdünnungsflüssigkeit im Verhältnis 10:1 mischt und nun einen Tropfen in die Zählkammer nach Fuchs und Rosenthal überträgt. Diese Kammer hat die Tiefe von 0·2 mm und das Zählnetz hat einen Flächenraum von 16 qmm. Man zählt nun das ganze Zählnetz aus und dividiert die Summe der so erhaltenen Zellen durch 3, um die Anzahl der Zellen im cmm zu erhalten. Die Meinungen über den Grenzwert zwischen normalen und krankhaften Fällen sind nicht vollkommen einheitlich. Ich verweise diesbezüglich auf meinen Beitrag über Liquoruntersuchung im „Handbuch der Serodiagnostik der Syphilis". Die Autoren, die über ein größeres Material verfügen, haben ziemlich übereinstimmend festgestellt, daß 0—4 Zellen im cmm normal sind, 5 Zellen im cmm den Grenzwert darstellen und von 6 Zellen im cmm an krankhafte Veränderungen des Liquor angezeigt werden. Besonders hohe Zellwerte zeigen die akuten Meningitiden, während die Paralyse meist mittlere Werte bietet und jene bei Gehirnsyphilis im frisch entzündlichen Zustand sehr hoch sein können, aber beim Chronischwerden des Prozesses schneller oder langsamer abnehmen. Die Beimengung von roten Blutzellen kommt häufig vor, da nicht selten bei der Lumbalpunktion kleinere Venen mit angestochen werden. Es ist daher vorgeschlagen worden, als Verdünnungsflüssigkeit zur Zellzählung im Liquor die gleiche Flüssigkeit zu verwenden, wie sie zur Zählung der Weißen im Blute gebraucht wird; ja es ist sogar vorgeschlagen worden, zur Liquorzählung sich noch höherer Essigsäurekonzentrationen zu bedienen, da die roten Zellen im Liquor sich schwerer auflösen als im Blute und manchmal auch den basischen Farbstoff annehmen. Doch halte ich es für wertvoller, auf den Essigsäurezusatz gänzlich zu verzichten und die roten Zellen neben den weißen zu zählen, um auf diese Weise ein genaues Bild der tatsächlich vorliegenden Verhältnisse zu bekommen. Dies ist sogar obligatorisch bei stärkerer Blutbeimengung zum Liquor, wo der Liquor mit Kochsalzlösung im Verhältnisse 10:1 verdünnt wird, die Roten und Weißen gezählt werden, parallel damit auch das Verhältnis der Weißen und Roten im Blute festgestellt wird, um auf diese Weise eine exakte Grundlage zur Feststellung einer Zellvermehrung im Liquor zu haben. Das Vorkommen unveränderter roter Zellen im Liquor ist meist die Folge des Anstechens einer Vena bei der Lumbalpunktion; man kann daher aus einem solchen Befunde meist keine Schlüsse ziehen auf das Vorhandensein einer frischen Blutung im Bereiche des Z. N. S. oder seiner Häute. Ist eine solche vorhanden, so besteht meist Gelbfärbung des zentrifugierten Liquors, ferner zeigen sich im mikroskopischen Bilde veränderte rote Blutzellen, Blutpigment und Makrophagen.

Aber nicht nur die Zahl der Zellen im Liquor cerebrospinalis ist von Wichtigkeit, auch ihre qualitativen Eigenschaften wurden eingehend untersucht. Da sich in der Zählkammer meist eine Differenzierung der zelligen Elemente nicht durchführen läßt, andererseits wegen der Eigenart der Liquorzellen und des Mediums, in dem sie sich befinden, jene Methoden hier nicht durchführbar sind, wie wir sie für die Differenzzählung des Blutes kennen, so

sind hier eine ganze Reihe von besonderen Methoden vorgeschlagen worden. Im Prinzip können wir zwei Arten von Methoden unterscheiden: die hämatologischen, die also auf den in der Hämatologie üblichen Technizismen basieren, sowie die histologischen, die die Methodik der Gewebsuntersuchung zum Vorbilde haben. Die erste Kategorie der Methoden geht auf Widal, Sicard und Ravaut zurück und wird daher die „französische Methode" genannt. Sie besteht im wesentlichen darin, daß der Liquor zentrifugiert wird, und die Tropfen des Rückstandes auf Deckgläser verteilt und ähnlich wie das Blut gefärbt werden. Diese Methode wurde von O. Fischer und mir modifiziert. Es haben ferner O. Rehm, Szecsi u. a. derartige Methoden angegeben. Als Prototyp der histologischen Methoden wäre jene von Alzheimer zu nennen. Der Liquor wird bei dieser Technik direkt in Alkohol aufgenommen; es entsteht ein Eiweißniederschlag, der die Zellen mitreißt. Nun wird zentrifugiert und das Koagulum wie ein Gewebstück behandelt, indem es zuerst mit Ätheralkohol, dann mit Äther, hierauf mit dünnem Zelloidin versetzt, dann in dickem Zelloidin eingebettet, auf einem Klotz aufgeklebt und mit dem Mikrotom geschnitten wird. Die Schnitte werden mit Methylgrün-Pyronin oder mit polychromsaurem Methylenblau gefärbt. Besichtigt man nun die Präparate desselben Liquors, der aber mit den beiden Methoden gefärbt ist, so ist es wegen der prinzipiellen Unterschiede der Technik schwierig, die Zellen gegen einander zu identifizieren. Man findet daher auch Unterschiede in der Beschreibung der Zellen in den Arbeiten, die sich mit der hämatologischen Methode beschäftigt haben, gegenüber jenen, die eine histologische Methode verwendet haben.

Bei akut entzündlichen Prozessen sieht man im allgemeinen hauptsächlich polynukleäre Leukozyten im Liquor; sie gehen aber, wenn Lues oder Tuberkulose vorliegt, schnell in Lymphozyten über. Bei den chronischen Erkrankungen des Z. N. S. und seiner Häute überwiegen die Lymphozyten; sie sind auch in der Mehrzahl vorhanden bei den syphilitischen Erkrankungen des Z. N. S. Die bei dieser Gruppe der Erkrankungen vorhandenen Liquorzellen hat besonders genau Rehm studiert. Er unterscheidet Lymphozyten, und zwar kleine und große Formen, ferner gelapptkernige sowie geschwänzte kleine und große Lymphozyten; er beschreibt ferner Gitterzellen, Makrophagen, Plasmazellen, besonders auch geschwänzte Formen, neutrophile und eosinophile Leukozyten, granulierte Zellen, Fibroblasten und fibroblastenähnliche Zellformen. Er hat versucht, das Vorhandensein dieser Zellformen tabellarisch darzustellen (siehe Abb. 3) und daraus diagnostische Schlüsse zu ziehen. Geschwänzte Plasmazellen finden sich nach ihm nur bei der Paralyse, Plasmazellen überhaupt bei Paralyse, syphilitischer Meningomyelitis und tuberkulöser Meningitis; Gitterzellen und Makrophagen außer diesen beiden Erkrankungsformen auch bei den andersartigen Meningitiden, der Gehirnblutung und der Gehirnerweichung. Nur bei Paralyse finden sich nach Rehm die granulierten Zellen. Abweichend von dieser Einteilung der Liquorzellen ist die von Szecsi. Es kann hier nur auf die Arbeiten dieses Forschers hingewiesen werden; er hat sich bezüglich der Einteilung der Liquorzellen streng an die Vorschriften A. Pappenheims gehalten.



Trotzdem noch einige neuere Arbeiten über dieses Gebiet bestehen, erscheint es uns weder nach der theoretischen noch nach der praktischen Seite hin geklärt. Notwendig sind vor allem umfangreiche Paralleluntersuchungen mit einer hämatologischen und einer histologischen Methodik. Auf Grund unserer eigenen sehr zahlreichen Untersuchungen wäre zu sagen, daß sich praktische Schlüsse aus dem Zellbild nur in sehr begrenztem Umfange ziehen lassen. Plasmazellen kommen im Liquor in allen Stadien der Lues des Z. N. S. und auch bei vielen Meningitisformen vor. Gegenüber Rehm möchte ich betonen, daß ich echte eosinophile Zellen, wie wir sie im Blute finden, nur

| Zellart | normal | Meningit purulent u. epidem | Mening tuberculosa | Tumor cerebrospinal | Haemorragia cerebrosp. | Encephalomalacia | Herpes Zoster | Lues II u III | Meningomyelitis luica cerebrosp. | Tabes dors. | Progr. Paralyse | Sklerosis multiplex |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| a. Lymphozyt. | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| b. Grosse gelappt kern. Lymph | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| c. Übergangsform Lymphoz zu b | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| d. Geschwänzte Lymphoz. | | + | + | + | + | + xx | + | + | + | + | + | + |
| e. Grosse geschwänzte Lymphoz. | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| f. Gitterzellen | | + | + | | + xxx | + xxx | | | + | | + | |
| g. Makrophagen | | + | + | | + xxx | + xxx | | | + | | + | |
| h. Plasmazellen | | | + | | | | | | + | | + | |
| i. Geschwänzte Plasmazellen | | | | | | | | | | | + | |
| k. Erythrozyten | | | | | + | | | | | | | |
| l. Neutrophile Leukozyten | | + | + | + x | + | + | | | | | + • | |
| m. Eosinophile Leukozyten | | + | + | + x | + | + | | | | | + | |
| n. Granulierte Zellen (Schridde) | | | | | | | | | | | + | |
| o. Fibroblasten | | | + | | | | | | + | | + | |
| p. Fibroblastenähnl. Zellen | | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

x bei Abszessen xx besonders häufig xxx massenhaft • selten

Abb. 3.

Schema der Liquorzellen nach Rehm.

in einem einzigen Falle gesehen habe, und zwar bei einer Cysticercosis cerebri; sonst sieht man nur polynukleäre Leukozyten, deren Plasma stärker eosinophil ist. Für die Paralyse ist nur charakteristisch, daß die Plasmazellen vermehrt auftreten und daß vielfach Zellelemente zu sehen sind, deren Differenzierung schwer ist und die zum Teil den Gitterzellen und den granulierten Zellen angehören dürften; eine Erleichterung der Paralysendiagnose durch das Studium des Zellbildes ist mir bisher nicht möglich gewesen.

Bezüglich der Herkunft der Zellelemente im Liquor herrschte ein Streit zwischen O. Fischer, der für den histiogenen Ursprung und Merzbacher, der für die hämatogene Herkunft eintrat. Das Problem ist heute noch nicht geklärt; es wird ein mittlerer Standpunkt eingenommen;

doch müssen wir auf Grund reicher Erfahrungen der Annahme sein, daß die Überzahl der Liquorzellen lokal gebildet wird[11a]).

Tumorzellen spielen nur im Liquor eine Rolle. Ihre färberische Darstellung ist die gleiche wie die der übrigen Liquorzellen. Sie finden sich nur bei Tumoren des Z. N. S., speziell solcher, die auf die Meningen übergreifen. Sie unterscheiden sich von den übrigen Liquorzellen durch ihre Größe, durch das Vorkommen in Verbänden, durch deutliche Kernteilungsfiguren, Pigmentgehalt u. ä. mehr. In manchen Fällen ist die Abgrenzung gegenüber den Makrophagen schwierig. In seltenen Fällen sind Teile von Cysticercusblasen im Liquor gefunden worden. Auch das Vorkommen von Kristallen spielt nur im Liquor eine Rolle. So sind Cholesterinkristalle in ihm gefunden worden, eventuell können bei Blutungen auch Blutfarbstoffkristalle im Liquor vorhanden sein. Auch Blutpigment kann sich in der Zerebrospinalflüssigkeit finden und die Diagnose einer älteren Blutung unterstützen.

Bezüglich der bakteriologischen Untersuchung wäre zu sagen, daß auch sie für die Psychiatrie von Wichtigkeit sein kann, weil einerseits Sepsisfälle, andererseits Meningitiden und Infektionskrankheiten aller Art mit psychischen Störungen einhergehen. Besonders die bakteriologische Untersuchung des Liquors ist wichtig, weil nicht allzu selten subakute Meningitiden unter dem Bilde einer Katatonie einhergehen können und auch öfter dafür gehalten worden sind. Die Untersuchung auf Spirochäten spielt in der Psychiatrie eine geringere Rolle, weil im Blut und Liquor Spirochäten meist nicht anzutreffen sind, dagegen finden sich Trypanosomen bei der Schlafkrankheit im Blut und Liquor. Zu ihrem Nachweis wird ein Tropfen Blut mit einer 0·9% Kochsalzlösung verdünnt und im hängenden Tropfen, im gewöhnlichen Deckglaspräparat oder im Dunkelfeld frisch untersucht. Die Trypanosomen sind durch ihre Beweglichkeit auffallend. Zur Färbung empfiehlt sich die Giemsa-Methode. In der heutigen Ära der Malariabehandlung der Paralyse bedarf der Psychiater auch einer genauen Kenntnis der Untersuchungsmethoden und Morphologie der Malariaplasmodien (siehe Mühlens, Weygandt, Kirschbaum u. a.).

### bb) Physikalische, physikalischchemische und rein chemische Veränderungen.

Das Aussehen des Blutes und des Blutserums erleidet bei Geisteskrankheiten keine Veränderung, dagegen spielt das Aussehen der Zerebrospinalflüssigkeit in der Diagnostik eine große Rolle; denn, wie wir schon erwähnt haben, treten bei Blutungen im Z. N. S. oder im Bereich seiner Häute Blutbestandteile in den Liquor über. Sie werden hier aufgelöst, wodurch es zu einer Gelbfärbung des Liquors kommt. Man kann daher aus einer solchen Verfärbung der Flüssigkeit auf eine stattgehabte Blutung in den Liquor schließen, wenn nicht eine Punktion vorausgegangen ist, bei der durch Anstechen einer Vene Blut artifiziell in den Liquor übergetreten ist. Es kann aber auch zu einer Gelbfärbung des Liquors kommen, wenn durch eine Kommunikationsunterbrechung im Verlaufe des spinalen Subarachnoidealraumes die Rückenmarksflüssigkeit jene Erscheinungen bietet, wie sie zuerst

[11a]) Auch eine neue Arbeit von Herrmann (Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 1923, Bd. 87, S. 176) spricht für diese Anschauung.

von Froin beschrieben worden sind, nämlich stark vermehrten Eiweißgehalt, Gerinnbarkeit, fehlende oder sehr geringe Zellvermehrung. Die Färbung des Liquors ist in diesen Fällen mehr zitronengelb. Verschiedene Autoren nehmen an, daß die Gelbfärbung in solchen Fällen auch durch Blutungen hervorgerufen wird; wir sind mehr der Ansicht, daß hier infolge des Abschlusses von den Liquorproduktionsquellen und bei offenen Resorptionswegen eine mechanische Reizung der Gefäße hervorgerufen wird, durch die es zum Übertritt von Eiweißkörpern und mit ihnen auch von Blutfarbstoff kommt. Ferner kann eine Verfärbung der Zerebrospinalflüssigkeit bei schwerem Ikterus vorhanden sein, schließlich auch bei pigmenthaltigen Tumoren (Melanosarkom u. ä.). Besondere Veränderungen erleidet das Aussehen des Liquors bei den eitrigen Meningitiden; hier kombinieren sich Abweichungen der Farbe, Durchsichtigkeit und Homogenität und wechseln je nach der Zusammensetzung der Flüssigkeit. Die Zerebrospinalflüssigkeit ist in solchen Fällen trüb, bietet Netze, Gerinnsel oder Flocken und hat einen weißen, grauen oder gelblich-bräunlichen Farbton. Es ist gut, durch Zentrifugieren die Eigenfarbe des Liquors festzulegen.

Was nun die Reaktion der Körperflüssigkeiten betrifft, so hat diese auf Grund der modernen Methoden der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration viel Beachtung und Bearbeitung gefunden. Die aktuelle Reaktion des Blutes ist nach den neuesten Arbeiten $0{\cdot}3$ bis $0{\cdot}7 \times 10^{-7}$; der Wasserstoffexponent $p_H$ ist im Durchschnitt 7·5 (Ylppö). Da der Organismus Mittel hat, diese fast neutrale Reaktion unter allen Umständen möglichst festzuhalten, werden sich bei den Psychosen im großen ganzen keine wesentlichen Differenzen in bezug auf den Wasserstoffexponenten finden. Die aktuelle Reaktion des Liquors ist von Ylppö untersucht worden, der für $p_H$ die Werte 7·71 bis 7·85 bei einem Durchschnittswert von 7·78 fand. Bei entzündlichen Veränderungen zeigten sich niedrigere Werte, und zwar eine Verschiebung nach der sauren Seite hin bis $p_H = 7{\cdot}18$. Meyer hat als Durchschnittswert für den Liquor $p_H = 7{\cdot}4$ gefunden. Was nun das spezifische Gewicht betrifft, so beträgt dieses fürs normale Blut 1045—1075. Veränderungen des spezifischen Gewichtes des Blutes bei Psychosen sind mir nicht bekannt geworden. Das spezifische Gewicht des Liquors beträgt normaler Weise 1006—1007; in pathologischen Fällen kann das spezifische Gewicht bis 1015, ja noch höher steigen. Die Methodik zur Bestimmung des spezifischen Gewichtes ist meist jene von Hammerschlag, doch hat Stanford die Pyknometermethode vorgezogen. Die Konzentration des Liquors ist in der letzten Zeit mit Hilfe des Interferometers von Hoefer, Wüllenweber, Matzdorff und Jacobi untersucht worden. Bei Bestimmung in der 1 cm Kammer ergeben sich für normale Flüssigkeiten ziemlich konstante Werte, die ungefähr bei 1200—1300 liegen, bei krankhaften Flüssigkeiten liegen die Zahlen immer über 1300. Die höchsten Werte bietet die eitrige Meningitis. Bei Paralyse fanden sich Zahlen meist über 1400. Jacobi fand deutliche Konzentrationsunterschiede in verschiedenen Höhen der Liquorsäule; Matzdorff konnte das an seinem Material nicht bestätigen.

Die relative Viskosität des menschlichen Blutes beträgt 5; die des Blutplasmas jedoch nur 2, da der hohe Wert des Blutes durch die roten Blutkörperchen bedingt ist. Es sind in der jüngsten Zeit Viskositätsstudien



mit dem Blutserum und mit dem Blutplasma gemacht worden und es haben sich bei Störung der Drüsen mit innerer Sekretion sowie bei entzündlichen Prozessen Veränderungen ergeben (Deusch u. a.). Für die Psychiatrie sind aber derartige Untersuchungen noch nicht vorgenommen worden. Der Liquor zeigt niedrigere Werte, nämlich 1·01—1·06, die jedoch in pathologischen Fällen verändert sein können.

Die elektrische Leitfähigkeit des Blutes des Menschen beträgt 40 bis 60 $\times 10^{-4}$. Die des Serums oder Plasmas ist bedeutend höher. Bezüglich des Liquors bestehen nach dieser Richtung hin nicht genügend Untersuchungen.

Die Gefrierpunktserniedrigung des menschlichen Blutes ist 0·55—0·58 Grad. Bekanntlich kommt es bei körperlichen Erkrankungen (Herz- und Nierenkrankheiten) zu starken Veränderungen dieser Zahlen. Die Gefrierpunktserniedrigung des Liquors beträgt 0·52—0·58 Grad, im Mittel also 0·54 Grad; im pathologischen Zustande kann die Gefrierpunktserniedrigung bis auf 0·4 Grad steigen. Mestrezat hat für den normalen Liquor die Zahl 0·575 Grad angegeben.

Die Oberflächenspannung ist für den Liquor etwas geringer als für das Blut und ist durch 101—105 Stalagmometertropfen gegeben. Ausführlich bearbeitet wurde sie von Kisch und Remertz.

Die Bestimmung der Eiweißkörper im Blute ist in der neueren Zeit wieder in den Vordergrund getreten, da man diese Körper bei der Syphilis und bei anderen Infektionskrankheiten, ferner auch bei Störungen der inneren Sekretion von modernen Gesichtspunkten aus neu bearbeitet hat. Bezüglich der Syphilis wäre zu bemerken, daß man seit langem angenommen hat, daß bei dieser Erkrankung die Globuline quantitativ oder qualitativ vermehrt sind. Man kam aber nicht zu befriedigenden Ergebnissen. Es ist dann speziell von serologischer Seite unter der Führung von Hans Sachs angenommen worden, daß die Globuline im Syphilitikerserum sich in einem physikalisch veränderten Zustande befinden. Der Beweis dafür ist von Weisbach erbracht worden, der bei fraktionierter Ausfällung des Serums mit konzentrierter Ammoniumsulfatlösung gefunden hat, daß sich bei wassermannpositiven Fällen das Maximum der Ausfällung bei einer 33% Ammoniumsulfatkonzentration findet, daß also, wie man sich nach alter Nomenklatur auszudrücken pflegt, im Syphilitikerserum das Euglobulin vermehrt ist (Abb. 4). Bezüglich der Infektionskrankheiten haben Frisch und Starlinger bei Lungentuberkulose eine stärkere Ausflockung des Fibrinogens gefunden. Sie benützten als Reagenz konzentrierte Kochsalzlösung. Bei Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion hat Deusch, der mit der von Naegeli und Rohrer angegebenen Methode arbeitete, gefunden, daß beim Basedow eine Verschiebung des Verhältnisses vom Albumin zum Globulin nach der Globulinseite hin vorhanden sei. Deusch hat auch nachgewiesen, daß bei Myxoedem die Eiweißkonzentration und die Viskosität des Serums erhöht, bei Basedow vermindert sei. Wir werden auf diese interessanten Verhältnisse noch an anderem Orte ausführlich eingehen müssen. Bei Psychosen hat Fabinyi ausführliche Untersuchungen über das Verhalten der Serumglobuline gemacht. Er bediente sich der von der Hofmeisterschen Schule eingeführten fraktionierten Ammoniumsulfatfällung. Fabinyi kam zu folgenden Resultaten: Zwischen

der Gesamtmenge der Serumglobuline, der K l a u s n e r schen und der B r u c k schen Reaktion besteht kein bestimmter Zusammenhang. Die untere Fällungsgrenze der Serumglobuline (im aktiven Zustande) liegt bei 20facher Verdünnung bei einer 28—32% Konzentration der kalt gesättigten Ammoniumsulfatlösung, die obere Fällungsgrenze dagegen bei einer 43—47% Konzentration. Bei der Fällung der Globuline sind keine natürlichen Fraktionen unterscheidbar, die Abgrenzung solcher ist künstlich. Bei Paralytikern ist die untere Fällungsgrenze der Globuline niedriger, d. h. die Fällung beginnt schon in viel dünneren Ammoniumsulfatlösungen, als bei nicht paralytischen (bzw. nicht luetischen Seren), und zwar beginnt die Globulinfällung bei 29facher Verdünnung des aktiven Blutserums bei einer 28 und 29% Ammoniumsulfatkonzentration ausschließlich nur in Blutseren von Paralytikern bzw. luetischen Geisteskranken. Dagegen finden wir die untere Globulinfällungsgrenze bei 31%

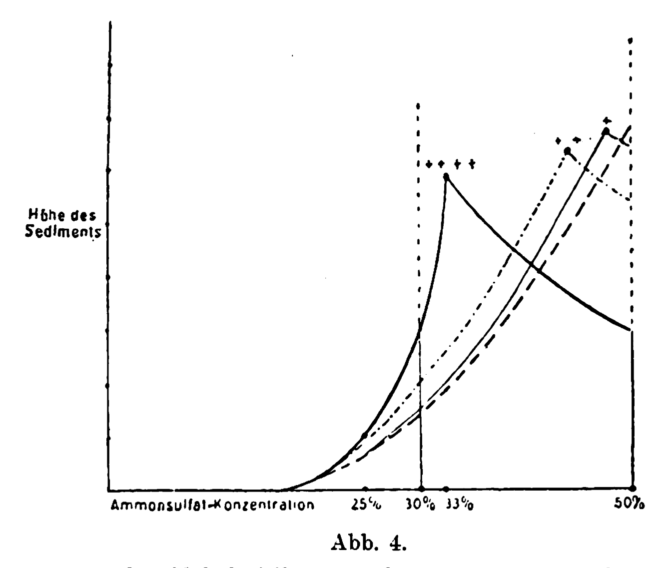



Abb. 4.

Schema über die Globulinfällung im Serum bei Lues nach W e i s b a c h.

oder noch höherer Ammoniumsulfatkonzentration fast ausschließlich nur in Seren von Nichtparalytikern bzw. nichtluetischen Geisteskranken. Die Seren, bei denen die Fällung bei einer 30% Konzentration beginnt, bilden einen Übergang, da unter diesen ebenso paralytische, wie auch nichtparalytische Blutseren zu treffen sind. Bei nichtgeisteskranken Luetikern liegt die untere Globulinfällungsgrenze ebenfalls niedriger (durchschnittlich noch etwas unter 29% Konzentration) als bei Nichtluetischen (zwischen 30—31% Konzentration). Die Globulinfällung zeigt mit der Wa. R. eine weitgehende Übereinstimmung, indem die bei einer 28 und 29% Ammoniumsulfatkonzentration schon ausfallenden Seren auch in 81% wassermannpositiv sind und die nur bei 31% und darüber ausfallenden Seren ebenfalls in 88% wassermannegativ sich verhalten. Die Globulinfällungsmethode zeigt zwar mit der B r u c k schen und K l a u s n e r schen Reaktion eine gewisse Parallelität, stimmt aber mit dieser noch viel weniger als mit der Wa. R. Zwischen der Gesamtmenge der Globuline

und ihrer Fällbarkeit ist kein Zusammenhang vorhanden, obzwar unter den leichter fällbaren Seren im großen und ganzen es mehrere solche gibt, deren Globulingehalt höher ist, als die Durchschnittszahl. Die chemische Reaktion der Blutseren (stärkere oder schwächere Alkaleszenz) übt auf die Ausfällbarkeit der Globuline keinen erheblichen Einfluß aus. Die untere Fällungsgrenze der Globuline wird durch die aktiven Blutseren viel empfindlicher gezeigt, als von den inaktivierten, dagegen geben die inaktiven Seren in den höheren Ammoniumsulfatkonzentrationen einen voluminöseren Niederschlag. Mit der progressiven Verdünnung des Serums bei einer ständigen Ammoniumsulfatkonzentration (30%) sind ebenfalls Unterschiede in der Ausfällung der Globuline nachzuweisen. Die derart gewonnenen Resultate sind aber weniger übereinstimmend als jene, die wir auf dem Wege der Aussalzung mittels Lösungen von steigender Ammoniumsulfatkonzentration erhalten. Die Globuline fallen also aus paralytischen bzw. syphilitischen Blutseren — wenigstens in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle — leichter aus, als aus nichtluetischen Seren. Inwiefern diese Labilität (und nicht Vermehrung) der Globuline bei Syphilis beständig wäre, können nur weitere ausführlichere Untersuchungen entscheiden. Ich habe die Ergebnisse Fabinyis absichtlich ausführlich gebracht, weil sie mit den Befunden, die Weisbach bei der Lues ohne Beteiligung des Z. N. S. erhalten hat, in den wesentlichsten Punkten übereinstimmen [12]. De Crinis hat den Serumeiweißgehalt mit Hilfe des Refraktometers bei der Epilepsie bestimmt. Er fand hier starke Erhöhungen, die zu den Anfällen in Beziehung stehen, und zwar steigt der Serumeiweißgehalt vor dem Anfall sehr rasch an und erreicht unmittelbar vor dem Anfall sein Maximum; nach dem Anfall sinkt er rasch ab. Wuth hat sowohl den Serumeiweißgehalt wie das Verhältnis des Globulins zum Gesamteiweiß bei Psychosen untersucht; er fand bezüglich beider Punkte keine Besonderheiten, nur sah er den Eiweißquotienten bei der Paralyse vermehrt.

Die Untersuchung auf Eiweißkörper im Liquor ist eine der wichtigsten Prüfungsmethoden dieser Flüssigkeit geworden. Der normale Liquor enthält nämlich nur eine sehr geringe Menge Eiweiß (im Mittel 0·02%), und Globuline, wenn überhaupt, nur in Spuren. Er reagiert aber vor allem auf entzündliche Reize in äußerst empfindlicher Weise mit einer Vermehrung des Gesamteiweißes und der Globuline. Es ist daher die Untersuchung auf Eiweißkörper im Liquor schon kurz nachdem Widal, Sicard und Ravaut ihre Zellbefunde veröffentlicht hatten, vielfach gehandhabt worden, und die verschiedenen Eiweißreaktionen sind wichtige diagnostische Methoden geworden. Zum Nachweis des Gesamteiweißes wurde schon von Nissl eine einfache Methode angegeben, die auch heute noch viel verwendet wird. Sie besteht darin, daß in einem bestimmt konstruierten Röhrchen („Nisslröhrchen") Liquor und Eßbachsche Lösung gemischt und nach längerem Stehen die Niederschlaghöhe

[12]) Samson hat neuerdings in meinem Laboratorium ausführliche Untersuchungen über das Verhalten des Serumglobulins angestellt, die prinzipiell neue Tatsachen bringen. Hier sei nur kurz erwähnt, daß der Grad der Alkaleszenz oder Säuerung des Serums sowie der Ammoniumsulfatlösung selbst bei der Ammoniumsulfatfällung eine ausschlaggebende Rolle spielt. Auf die weiteren Konsequenzen dieser Befunde kann hier nicht eingegangen werden.

durch Zentrifugieren festgestellt wird. Eine andere viel gebrauchte Methode ist die Salpetersäureschichtprobe, die für den Liquor von Zaloziecki und Grahe modifiziert worden ist. Bei dieser Methode werden absteigende Liquorverdünnungen mit konzentrierter Salpetersäure unterschichtet und nach drei Minuten beobachtet, ob an der Grenzfläche ein Ring entstanden ist. Auf diese Weise läßt sich der Eiweißgehalt errechnen. Andere Methoden von Mestrezat, Ravaut und Boyer sowie von anderen Autoren seien hier nicht genannt, weil sie sich in Deutschland nicht eingebürgert haben.

Zum Nachweis der Globuline im Liquor hat man in erster Linie Methoden herangezogen, die mit Neutralsalzen arbeiten. Am meisten Eingang gefunden hat in Deutschland und auch in anderen Ländern die Phase I-Reaktion nach Nonne, Apelt und Schumm, die darauf beruht, daß sämtliche Globuline gefällt werden, wenn man den Liquor zu gleichen Teilen mit konzentrierter Ammoniumsulfatlösung versetzt. Normalerweise

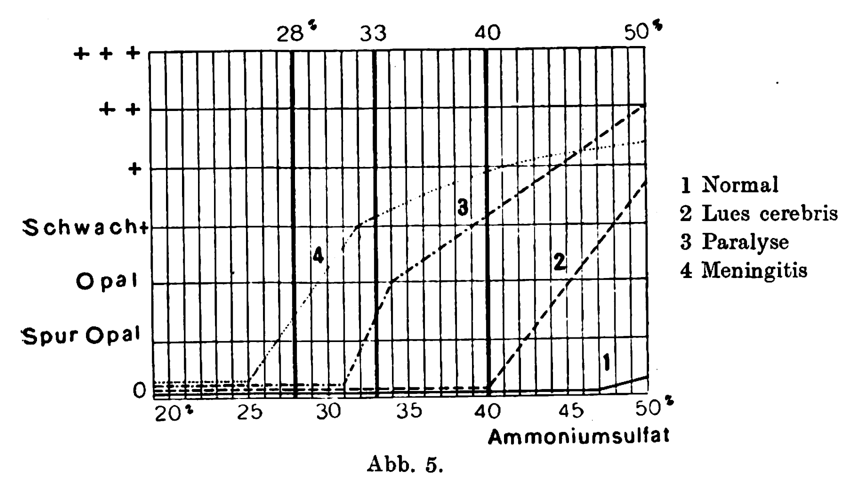



Abb. 5.
Schema über die Globulinfällung im Liquor.

fällt diese Probe negativ aus oder zeigt nur eine Spur Opaleszenz; im pathologischen Zustande sind alle Grade Opaleszenz bis zur verschieden starker Trübung vorhanden. Man hat ursprünglich angenommen, daß eine positive Phase I für Lues spreche; bei weiteren Untersuchungen aber hat sich herausgestellt, daß alle organischen Erkrankungen des Z. N. S. mit einer Vermehrung der durch die Phase I nachweisbaren Globuline einhergeht. Nur die Stärke der Reaktion ist hier bis zu einem gewissen Grade verwendbar, weil gerade die auf Lues beruhenden Erkrankungen des Z. N. S. neben der Meningitis die intensivsten Phase I-Reaktionen zeigen. Da nun gleich stark positive Phase I-Reaktionen aus verschiedenen Globulinen zusammengesetzt sein können, hat Kafka im Jahre 1913 die Phase I erweitert, indem er nach zahlreichen Untersuchungen gefunden hat, daß innerhalb der Gruppe der Lues des Z. N. S. unter Einbeziehung der nichtsyphilitischen Meningitis die Ergebnisse von Reaktionen charakteristisch sind, die bei niedrigeren Ammoniumsulfatkonzentrationen erfolgen. Diese Befunde sind in Abb. 5 schematisch dargestellt; sie zeigen,

daß für die Meningitis charakteristisch ist die Fällung bei einer 28% Mischung mit konzentrierter Ammoniumsulfatlösung, für die Paralyse wurde das gleiche Phänomen bei 33% gefunden, für die Gehirnsyphilis bei 40%. Auf diese Weise kann man sich über den Aufbau der Phase I der verschiedenen Erkrankungen näher informieren, da durch die erste Reaktion Fibringlobuline, durch die zweite die Euglobuline, durch die dritte die Pseudoglobuline und durch die Phase I sämtliche Globuline gefällt werden. Da nun durch die 33% Reaktion neben den Euglobulinen auch die Fibringlobuline, durch die 40% Reaktion neben den Pseudoglobulinen auch die Euglobuline und Fibringlobuline niedergeschlagen werden, kann man sich ein Bild über die isolierten Fraktionen machen, indem man alle vier Reaktionen nebeneinander anstellt, in geeichten Nisslröhrchen zentrifugiert und nun so vorgeht, daß man von der Anzahl Teilstriche des Röhrchens, das die Phase I enthält, jene abzieht, die an der 40% Reaktion abzulesen sind usw. Stehen aber große Liquormengen zur Verfügung, so kann man in der Weise vorgehen, daß man zuerst eine 28% Mischung mit konzentrierter Ammoniumsulfatlösung herstellt, dann die gefällten Eiweißkörper durch Zentrifugieren trennt, die überstehende Flüssigkeit abgießt und nun soviel Ammoniumsulfatlösung hinzusetzt, daß eine 33% Konzentration entsteht usw. Diese Methode hat auch W e i s b a c h für das Serum verwendet. Näheres diesbezüglich ist in meinem Abschnitt des „Handbuch der Serodiagnostik der Syphilis“ enthalten. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß die Liquorglobuline in bezug auf ihr Verhalten bei Syphilis nicht jenen des Serums, wie sie sich aus den Arbeiten von F a b i n y i und W e i s b a c h ergeben, gleichzustellen sind. Der einzige Parallelismus besteht im Vorhandensein einer deutlichen Euglobulinfraktion bei der Paralyse, d i e a b e r k e i n e s w e g s b e i p o s i t i v e r Wa. R. i m m e r v o r h a n d e n s e i n m u ß[13]. Im übrigen läßt sich mit der Methode der Isolierung der Globulinfraktionen ein Überwiegen der Euglobulinfraktion bei der Paralyse z. B. gegenüber der akuten Meningitis nicht feststellen. Der praktische Wert der fraktionierten Ammoniumsulfataussalzung ist leider nur von wenigen Seiten erkannt worden. In jüngster Zeit hat C o n t i[14]) diese Methode an einem großen Material studiert und ist warm für sie eingetreten. Für theoretische Zwecke ist diese Methode von verschiedenen Seiten ausgeführt worden, z. B. von H. F i s c h e r, M e y e r u. a., ohne daß dabei meiner ersten Arbeit gedacht worden ist.

N o g u c h i hat im Jahre 1909 eine Methode zur Bestimmung der Globuline angegeben, bei der Buttersäure als Reagenz dient. Diese Methode hat

---

[13]) Dies sei gegenüber M. S t e r n und R. S t e r n bemerkt, die nach Ultrafiltration von Liquor ein Negativwerden der vorher positiven Wa. R. beobachtet haben und zugleich die Euglobulinfraktion nicht mehr nachweisen konnten.

[14]) C o n t i (Bull. di scienze med. 9, 342, 1921) sagt, daß das Euglobulin charakteristisch ist für die Paralyse, das Pseudoglobulin für die anderen syphilitischen Erkrankungen des Z. N. S. „In klinisch unklaren Fällen spricht das Vorhandensein von positiver Phase I und N o g u c h i - Reaktion, das Vorherrschen des Globulins über das Serin und das Vorhandensein von Eu- oder Pseudoglobulinen für eine syphilitische Affektion. Dem Verfasser nach ist es möglich, mittels der K a f k a schen Methode die verschiedenen Luesformen des Zentralnervensystems und ihre Lokalisation zu erkennen.“ (Referat von E n d e r l e.)

sich in Deutschland wenig eingebürgert, sie wird hauptsächlich in Amerika ausgeführt. Ferner hat Pandy durch Zusatz von Karbolsäure zum Liquor eine sehr empfindliche Globulinreaktion geschaffen. Diese Methode ist jedoch nur in der Form, wie sie Zaloziecki gegeben hat, praktisch auszuführen, weil sonst wegen der großen Empfindlichkeit der Reaktion leicht unspezifische Resultate auftreten können.

Während durch die erwähnten Reaktionen sämtliche Globuline im Liquor gefällt werden, beruhen andere darauf, daß nur bestimmte Eiweißkörper zum Niederschlag kommen. Hier wäre vor allen zu erwähnen die Reaktion von Weichbrodt, die darauf beruht, daß zu drei Teilen einer einpromilligen Sublimatlösung sieben Teile Liquor hinzugefügt werden. Ein positives Ergebnis bei dieser Reaktion dürfte nach den Erfahrungen von Sahlgren und Kafka anzeigen, daß nur die Pseudoglobuline und ein Teil der Albumine gefällt werden. Daher kommt es, daß diese Reaktion bei syphilitischen Erkrankungen des Z. N. S., speziell bei der Paralyse, gleich oder sogar stärker ausfällt als die Phase I, während ihr Ergebnis bei der infektiösen Meningitis in der Mehrzahl der Fälle schwächer ist als das der Phase I. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, die Reaktion nach Weichbrodt stets neben der Phase I auszuführen. Braun hat im Jahre 1912, fußend darauf, daß im Serum durch Salzsäure die sogenannte Mittelstückfraktion des Komplements gefällt wird, eine derartige Reaktion für den Liquor angegeben. Es sollte damit ein Ersatz geschaffen sein für den biologischen Nachweis des Komplements. Die Reaktion wird in der Weise ausgeführt, daß zu 1 ccm Liquor kubikzentimeterweise unter Schütteln $^1/_{000}$ Salzsäure hinzugesetzt wird. Die stärkste Reaktion bietet die akute Meningitis, aber auch die Paralyse zeigt ein deutlich positives Resultat. Der Wert dieser Reaktion liegt daher in der Abgrenzung dieser beiden Erkrankungen gegenüber den anderen pathologischen Prozessen des Z. N. S. Kafka und Göckel haben nun nachgewiesen, daß die biologische Mittelstückfunktion von jedem Liquor ausgeübt wird, daß daher ein Parallelismus mit der Braun-Huslerschen Reaktion nicht besteht. Diese Tatsache, die für die Erkenntnis der immunbiologischen Phänomene wertvoll ist, hat keine praktische Bedeutung.

Die Untersuchung auf Eiweißabbauprodukte ist bisher in den Körperflüssigkeiten auf psychiatrischem Gebiete nicht direkt geübt worden. Die Darstellung ihres Nachweises ist daher an dieser Stelle nicht notwendig.

Neben den Eiweißkörpern spielen die Lipoide die wichtigste Rolle in der Biologie der Körperflüssigkeiten, leider ist der Nachweis schwierig und daher in der Psychiatrie bisher wenig angewendet worden. Im Blute wurde besonders von Pighini nach dem Cholesterin geforscht. Er fand erhöhte Werte bei der Dementia praecox und der Paralyse, bei manisch-depressivem Irresein soll das Oxycholesterin vermehrt sein. Flint fand den Cholesteringehalt des Blutes bei Epilepsie vermehrt, ebenso Pighini, ohne daß diese beiden Autoren Beziehungen zu den Anfällen festgestellt haben. De Crinis hat sich ausführlich mit der Untersuchung des Blutes auf Cholesterin bei der Epilepsie beschäftigt. Er wandte die von Autenrieth und Funk mitgeteilte kolorimetrische Methode an. Er fand, daß im Blute der Epileptiker

Schwankungen des Cholesteringehaltes vorkommen, die zu den Anfällen in der Beziehung stehen, daß der Cholesteringehalt vor dem Anfall ansteigt, im Anfall sein Maximum erreicht und dann wieder absinkt.

Im Liquor wurde auch nach Lipoiden gesucht, doch bestehen hier widerstreitende Meinungen. Das Lezithin und das Cholin wurden im normalen Liquor nur in Spuren nachgewiesen, ebenso das Cholesterin. Im pathologischen Zustande wies Donath eine Vermehrung des Lezithins nach, und zwar bei Tabes und Epilepsie; Mott und Halliburton fanden das Cholin vor allem bei organischen Nervenkrankheiten, speziell der Paralyse, Donath auch bei Epilepsie. Es sind aber diesbezüglich der Cholinfunde Meinungen laut geworden, die die Angaben der zitierten Autoren als nicht berechtigt ansehen. Eine Cholesterinvermehrung wies Pighini im Liquor nach bei Paralyse, Dementia praecox und Epilepsie.

Wie obige Zusammenstellung ergibt, ist die Frage des Vorkommens von Lipoiden im Liquor und im Blute noch lange nicht geklärt. Dies mag an den Untersuchungsmethoden liegen, denn Kafka konnte zeigen, daß die Lipoide eine große physikalische Labilität besitzen. Er hat Liquor mit Äther geschüttelt und konnte so in jedem Liquor Lipoide nachweisen; doch waren jene Körper, die wassermannpositiven Flüssigkeiten entstammten, physikalisch wie chemisch, qualitativ wie quantitativ, von jenen der wassermannegativen Flüssigkeiten verschieden.

Reststickstoffbestimmungen sind im Blute bei Psychosen, von Allers und Rhode ausgeführt worden, die über leichte Vermehrungen im Anschluß an epileptische Anfälle berichten. Bei Paralyse werden normale Werte gefunden. Wuth hat den Rest-N bei Melancholie, Dementia praecox, Epilepsie und Paralyse bestimmt; er fand im allgemeinen eine große Gleichmäßigkeit des Stellungsmittels. Die Paralyse zeigte am häufigsten Werte über 30 mg% und wies auch die höchsten Zahlen auf. Im Liquor sahen Brütt und Schumm keine Vermehrung des Reststickstoffes bei der Eklampsie; Brun jedoch bei Niereninsuffizienz. Wuth fand bei Dementia praecox normale Werte.

Der Zuckergehalt des Blutes ist meines Wissens bei Psychosen bisher nicht untersucht worden, bis auf Wuth, der bei Dementia praecox, in zweiter Linie bei Melancholie Vermehrung gefunden hat. Betreffs des Liquors, mit dem die Mikromethode von Ivar Bang ausgeführt wird, wäre nur zu erwähnen, daß eine Verminderung der normalen Zuckerwerte (0·5 bis 0·75 pro mille) bei den infektiösen Meningitiden vorkommt, während Erhöhung des Zuckergehaltes sich bei verschiedenen anderen organischen Erkrankungen des Z. N. S. findet.

Andere chemische Stoffe spielen bei den Fragestellungen dieser Arbeit vorläufig keine Rolle.

### cc) Kolloidchemische Veränderungen.

Wenn auch ein Teil der im vorigen Abschnitt erwähnten Reaktionen kolloidchemischer Natur ist, so hat sich doch der Name Kolloidreaktionen eingebürgert für Methoden, bei denen durch Einwirkung der Körperflüssigkeiten körperfremde, künstliche kolloidale Lösungen in charakteristischer

Weise verändert werden. Diese Reaktionen haben eine große Bedeutung bisher aber nur für den Liquor erlangt, da zwar auch Sera gesetzmäßige Veränderungen der kolloidalen Lösungen hervorrufen, aber bisher sich keine Unterschiede oder, besser gesagt, keine deutlichen Unterschiede gefunden haben, die ein normales Serum von einem pathologischen abgrenzen lassen. Dagegen ergeben sich bei Anwendung von Zerebrospinalflüssigkeit derartig charakteristische Formen der Aufeinanderfolge der Veränderungen, daß die Kolloidreaktionen sich in der Liquordiagnostik einen vorzüglichen Platz erworben haben.

Es ist das große Verdienst von Carl Lange im Jahre 1912 durch Einführung des kolloidalen Goldes in die Liquoruntersuchung dieses neue Gebiet erschlossen zu haben. Seither sind eine ganze Reihe anderer künstlicher Kolloide mit größerem oder kleinerem Erfolge zur Untersuchung herangezogen worden; so das Mastixharz von Emanuel (1915), das Benzoeharz von Guillain, Guy Laroche und Lechelle, das Berlinerblau von Bechhold und Kirchberg, das Kongorubin von Wo. Ostwald Luers und Weigeldt, das Collargol von Stern und Poensgen, das Gambojagummi von Riddel und Stewart, das Paraffin von Kafka.

Als Modell der Methodik der Kolloidreaktionen diene die Versuchsanordnung nach C. Lange. Dieser Autor setzte eine Reihe absteigender Verdünnungen beginnend mit 1 : 10 von Liquor mit 0·4%iger Kochsalzlösung an; das Volumen dieser Verdünnung betrug 1 ccm. Die 0·4%ige Kochsalzlösung wurde deswegen gewählt, weil durch sie gewisse Globuline noch in Lösung erhalten werden sollen, die nach der Annahme von Lange durch niedrigere Konzentrationen gefällt werden. Dieser Ansicht bin ich, wie noch auseinanderzusetzen sein wird, mehrfach entgegengetreten. Zu jedem Röhrchen werden nun 5 ccm der Goldsollösung hinzugesetzt. Über die Herstellung dieser Goldsollösung bestehen eine große Reihe von Vorschriften. Bekanntlich hat Zsigmondy zuerst Verfahren ausgearbeitet, um kolloidale Goldsollösungen zu erhalten. Diese Methoden waren aber zu kompliziert, zum Teil auch nicht geeignet für die Fragestellungen der Liquoruntersuchung. Lange hat daher ein Verfahren ausgearbeitet, bei welchem nach Alkalisierung durch Pottasche das Goldchlorid durch Formol reduziert wird. Diese Methode hat sich uns unter Anwendung eines kleinen von Biberfeld eingeführten Kunstgriffes am besten bewährt. Zu erwähnen sei noch die Traubenzuckermethode von Eicke, ferner die den Zsigmondyschen nachgebildeten Keimmethoden[15]).

Nach gutem Schütteln läßt man nun die Röhrchen 24 Stunden bei Zimmertemperatur im Dunklen stehen und liest dann ab, wobei das Resultat in einem Schema eingetragen wird, das im 4. Quadranten des Koordinatensystems befindlich, also an der Abszisse die Verdünnungen und an der (negativen) Ordinate die Färbungen enthält. Dieses Schema ist aus der Abbildung 12 zu ersehen. Ein normaler Liquor soll nun das Goldsol im Verlauf der ganzen Verdünnungsreihe unverändert lassen, sodaß die in das Schema eingezeichnete

---

[15]) Prosch hat nachgewiesen, daß die Kurvenbildung bei verschiedenen Erkrankungen von der optimalen Teilchengröße der kolloidalen Goldlösung abhängt; diese liegt nach den Versuchen Proschs bei 25 $\mu\mu$. Es muß außerdem auf den Elektrolytgehalt und die Ionenkonzentration der Goldsollösung genau geachtet werden.



Kurve eine gerade Linie bildet. Leider ist dies aber meistens nicht der Fall, denn auch der normale Liquor bietet sehr oft eine leichte Verfärbung von Anfang an oder in der Mitte der Röhrchenreihe. Da dieses in manchen Fällen die Folge davon ist, daß die 0·4%ige Kochsalzlösung für die betreffende Goldsollösung zu konzentriert war, habe ich vorgeschlagen, vor Anstellung eines Versuches die Salzempfindlichkeit der betreffenden Goldsollösung zu prüfen, indem eine Reihe von ansteigenden Kochsalzlösungen, und zwar je 1 ccm der 0·1—0·6% Lösung mit je 5 ccm der Goldsollösung versetzt werden. Nach 2 bis 3 Stunden wird abgelesen und es wird dann im Hauptversuch die höchste Kochsalzkonzentration verwendet, die das Goldsol noch unverändert läßt. Ein ähnlicher, aber komplizierterer Vorversuch ist von Haguenau angegeben worden.

Lange selbst hat nun berichtet, daß bei bestimmten Erkrankungen des Z. N. S. charakteristische Kurventypen auftreten. So sah er bei der Paralyse bei den niedrigsten Verdünnungen maximale Veränderungen der Goldsollösung auftreten, die dann allmählich abnahmen. Bei der eitrigen Meningitis beobachtete er ziemlich starke Ausflockungen in der Mitte der Verdünnungsreihe, also bei $^1/_{640}$ oder $^1/_{1280}$. Die Lues, mit Ausschluß der Paralyse, zeigte hauptsächlich Veränderungen der Goldsollösung etwa bei den Verdünnungen $^1/_{40}$ und $^1/_{80}$, wobei sich syphilitische Liquorveränderungen ohne klinische Zeichen durch die quantitativ schwächsten (Lueszacke), die Gehirnsyphilis durch quantitativ weit stärkere Kurven kennzeichneten. Diese typischen Kurven wurden von den meisten Untersuchern bestätigt, nur fand man bei der Gehirnsyphilis und der Tabes auch abgeschwächte Paralysenkurven.

Im Jahre 1915 wurden die Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis dadurch bereichert, daß Emanuel die kolloidale Mastixlösung in die Liquoruntersuchung einführte. Er ging von einer 10% alkoholischen Mastixlösung aus, die zur Versuchslösung in bestimmter Weise 50fach verdünnt wurde. Die Liquorverdünnungen wurden mit 1·25%iger Kochsalzlösung angesetzt, wobei nur vier Liquorkonzentrationen angewendet wurden, nämlich $^1/_4$, $^1/_8$, $^1/_{16}$ und $^1/_{32}$. Die Nachprüfung ergab, daß die Emanuelsche Originalmethode überempfindlich war und wechselnde und nicht genügend übersichtliche Resultate ergab. Jacobsthal und Kafka haben daher langwierige Versuchsreihen unternommen, um diese Fehlerquellen auszumerzen. Sie schrieben eine gleichmäßige Art der Herstellung der Versuchslösung vor, prüften aber außerdem noch die Salzempfindlichkeit dieser Lösung nach einer halben Stunde (Reifungszeit) durch den sogenannten Salzvorversuch. Sie verwendeten dann zum Hauptversuch jene Kochsalzkonzentration, die als erste im Vorversuch Ausflockung zeigte[16]). Sie verlängerten ferner die Verdünnungsreihe nach rechts auf 12 Röhrchen und zeichneten die Ergebnisse in einem Schema auf, wie es die Abbildungen 6 und 7 zeigen. Die Erfahrungen mit dieser Modifikation waren recht günstige, doch war im rechten Kurventeil so gut wie immer

[16]) Von der Mitverwendung der letzten noch nicht trübenden Na Cl-Konzentration, die sie ursprünglich vorgeschlagen hatten, haben Jacobsthal und Kafka bald abgesehen.



Flockung zu sehen, die die Folge der hohen Salzkonzentration war. Eine solche Kurve setzte sich also zusammen: 1. aus dem linken Kurventeil, der für das Luesgebiet die charakteristischen Züge zeigte, 2. aus dem mittleren Kurventeil, in dem die Schutzwirkung des Liquor zur Geltung kam und 3. einem rechts gelegenen Teil, der Salzfällungszone. Die Ergebnisse mit dieser Modifikation waren recht befriedigend, wie sich aus den Abbildungen 6 u. 7 ergibt; die Kurventypen waren denen in der Goldsolreaktion am ähnlichsten. Die weitere Bearbeitung der Mastixreaktion mußte nun vor allem die Ausmerzung der Salzfällungszone zum Ziele haben. Dieses gelang Cutting, Stanton und Kafka, unabhängig voneinander, durch Zusatz schwacher Alkalien zur Kochsalzlösung, Goebel dadurch, daß er die Mastixversuchslösung in gewöhnlichem Glase herstellte, eine Methode, die nicht sehr zu empfehlen ist. Als Optimum des Alkalizusatzes erwies sich 1 ccm 0·5%ige Natriumkarbonikumlösung auf 99 ccm der betreffenden Kochsalzlösung. Da sich bei der Mastixreaktion häufiger als bei der Goldsolreaktion sogenannte abortive Kurven zeigten, machte sich das Bedürfnis geltend, die Verdünnungsreihe nach links zu erweitern. Kafka machte schon im Jahre 1920 Versuche mit der Verdünnung 1 : 2, schaltete aber später die Konzentrationen $^1/_1$, $^3/_4$, $^1/_2$ links vor die Verdünnung $^1/_4$. Goebel empfahl in seiner Modifikation die Vorschaltung der Verdünnung $^1/_2$ und legte ihr besonderen differentialdiagnostischen Wert bei. Die Vorschaltung der oben erwähnten drei Konzentrationen nötigten aber Kafka dazu, mit halben Dosen zu arbeiten, ein Verfahren, daß sich ohne weiteres bewährt hat. Ferner glaubte Kafka die Ergebnisse der Mastixreaktion deutlicher machen zu können durch Färbung der Mastixversuchslösung mit Sudan III. Eine weitere Verbesserung sah Kafka darin, daß er an Stelle der alkalisierten Kochsalzlösung eine Normosallösung als Verdünnungsmedium verwendete, aber nur dann, wenn der Titer der betreffenden Versuchslösung 0·6%—0·8% war. War er höher oder niedriger, dann mußte die betreffende sich aus dem Vorversuch ergebende Kochsalzlösung mit Alkalizusatz verwendet werden. Jene Methode, die aus der Kombination seiner Verbesserungen entstanden war, nannte Kafka, um sie von den anderen Modifikationen abzugrenzen, die Normomastixreaktion. Aus dem oben Gesagten ergibt sich, daß auch bei dieser Form der Ausführung der Mastixreaktion der Salzvorversuch obligatorisch ist. Nur sehr geübte Untersucher, die stets mit demselben Mastixpräparat arbeiten, dürfen, wenn sie durch längere Zeit den gleichen Kochsalztiter der Versuchslösung erhalten haben, zeitweise auf den Vorversuch verzichten. Ich sage dies besonders gegenüber Emanuel, der bei meinen ersten Beschreibungen der Normomastixreaktion von einem „Zurückmodifizieren" gesprochen hat. Wir verfügen also heute über folgende Modifikationen der Emanuelschen Originalreaktion, wenn ich von der Jacobsthal-Kafkaschen Technik absehe. 1. Die Modifikation nach Cutting: 4 Röhrchen beginnend mit $^1/_4$, Verdünnungsflüssigkeit 1·25%iger Kochsalzlösung + Kalium carbonicum; 2. die Modifikation nach Keidel und Moore, die ebenso wie die erstgenannte arbeitet, nur 10 Verdünnungen anwendet; 3. die Modifikation nach Goebel, bei der 6 Röhrchen beginnend mit der Verdünnung $^1/_2$ angesetzt werden; als Verdünnungsflüssigkeit dient hier 0·8%ige Kochsalzlösung, die in gewöhnlichem Glase hergestellt ist;

4. die Normomastixreaktion nach K a f k a, bei der 10—12 Röhrchen beginnend mit der Konzentration $^1/_1$ angesetzt werden; als Verdünnungsflüssigkeit wird Normosal verwendet, jedoch nur, wenn der Kochsalztiter 0·6—0·8% beträgt, sonst bedient man sich der sich aus dem Vorversuch sich ergebenden Kochsalzkonzentration mit Zusatz von Natrium carbonicum; die Versuchslösung wird mit Sudan gefärbt, und es wird in halben Dosen gearbeitet.

Die Mastixreaktion hat eine überwiegend günstige Beurteilung gefunden, freilich war es nur möglich dadurch, daß die Methode durch die Unter-

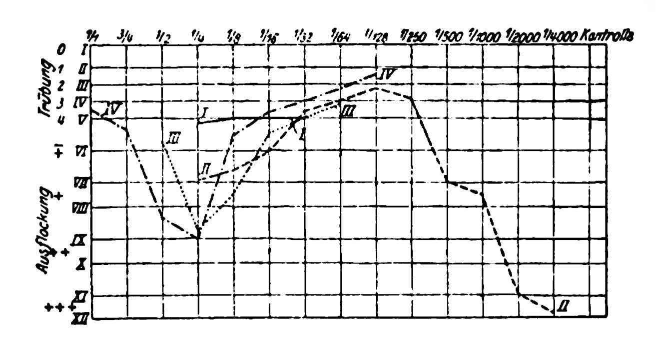



Abb. 6.

Kurven bei verschiedenen Modifikationen der Mastixreaktion.
Lues cerebri.
I Emanuel, II Jacobsthal und Kafka, III Goebel, IV Normomastixtechnik.

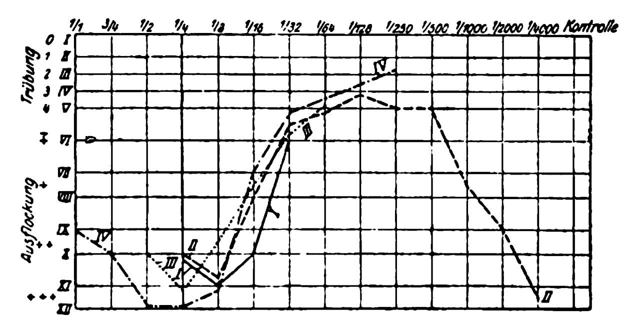



Abb. 7.

Kurven bei verschiedenen Modifikationen der Mastixreaktion.
Paralyse.
I Emanuel, II Jacobsthal und Kafka, III Goebel, IV Normomastixtechnik.

suchungen von J a c o b s t h a l und K a f k a auf ein exaktes Fundament gestellt wurde; dies wurde von den meisten Nachprüfern wie N o n n e, H. S a c h s, P l a u t u. v. a. anerkannt. Bezüglich der Wertigkeit der neueren Methoden gehen die Ansichten noch auseinander, doch wird die Normomastixreaktion von F. P l a u t, T. B e n e d e k, H. S c h m i t t, J a c o b s t h a l, G e n n e r i c h u. a. ständig ausgeführt und als wertvoll befunden. Die Differenzen, die die heutigen Methoden noch bieten, werden deutlich illustriert durch die Abbildungen 6 und 7.

Es ist zweifellos, daß auch heute noch die Verbesserungen in der Mastixreaktion nicht abgeschlossen sind und daß die Zeit nicht fern ist, wo wir eine einheitliche und von allen gleichmäßig anerkannte Mastixreaktion vor uns haben[17]).

Der Mastixreaktion nahestehend, von ihr aber in den praktischen Ergebnissen weit verschieden, ist die Benzoereaktion von Guillain, Guy-Laroche und Lechelle. Diese Methode ist noch in viel weiterem Maße als die Mastixreaktion von der Beschaffenheit des Präparates abhängig. Die Technik ist ungefähr die, daß man sich eine 10%ige Benzoestammlösung in absolutem Alkohol herstellt. Daraus wird jedesmal frisch eine Versuchslösung bereitet, die ungefähr 1·5%ig ist und mit auf 35 Grad erwärmtem destilliertem Wasser hergestellt wird. Als Verdünnungsflüssigkeit zu ihren Versuchen bedienen sich die Autoren einer 1‰igen Kochsalzlösung. Die Röhrchenreihe beginnt mit der Verdünnung $^3/_4$, dann folgt $^1/_2$, dann $^1/_4$ usw.; 16 Röhrchen werden angesetzt. Die Reaktionsergebnisse werden nach 16 Stunden abgelesen und das Versuchsergebnis in ein Schema eingetragen, daß sich im ersten Quadranten befindet und zwei Stärkegrade enthält, einen intermediären und einen positiven. Die Ergebnisse mit der Benzoereaktion leiden darunter, daß schon der normale Liquor bei mittleren Verdünnungen Ausflokkung zeigt und daß in pathologischen Fällen die Kurven sich schwer ablesen lassen, weil sie eine große Mannigfaltigkeit zeigen, daher die charakteristischen Züge, wie wir sie im großen ganzen bei den meisten Kolloidreaktionen sehen, vermissen lassen, und meist zwei, ja noch mehr Maxima bieten. Nachdem ich mich selbst längere Zeit mit der Reaktion beschäftigt hatte, wobei ich mit Präparaten arbeitete, die ich Weichbrodt in Frankfurt und Guillain selbst verdankte, und zu keinen günstigen Resultaten gekommen war, hat Kaltenbach in meinem Laboratorium sich mit diesem Gebiet beschäftigt, ist aber ebenfalls nicht zu günstigeren Resultaten gekommen. Es zeigte sich eine große Mannigfaltigkeit, geringe Einheitlichkeit und Konstanz der Kurven. Auch Versuche, die Technik durch verschiedene Kunstgriffe zu modifizieren, brachten uns nicht vorwärts. Ebensowenig gelang es Kaltenbach, mit Hilfe der mehrfachen Färbung, wie sie Thurzo angegeben hat, zu besserem Resultate zu gelangen. Es ist uns daher nicht verständlich, wieso die französischen Autoren und auch einzelne Arbeiten aus den romanischen Ländern der Benzoereaktion den ersten Rang unter den Kolloidreaktionen der Zerebrospinalflüssigkeit einräumen wollten. Nach unseren Erfahrungen ist die Benzoelösung so kolloidempfindlich und so wechselnd in den Ergebnissen, daß unserem Ermessen nach brauchbare Resultate in ihr nicht zu erhalten sind und es auch nicht wahrscheinlich ist, daß sie sich durch technische Kunstgriffe verbessern läßt.

Bei der Collargolreaktion, die von Stern und Poensgen eingeführt worden ist, handelt es sich darum, daß man mit kolloidalem Silber arbeitet, das in der Form des Collargol Heyden ein Schutzkolloid enthält. Dadurch scheint es zu kommen, um es gleich vorauszuschicken, daß man sehr

---

[17]) Eskuchen (Klin. Wochenschr. 1923, S. 45) hat vorgeschlagen, die Normomastixreaktion mit einigen Abänderungen als „Mastixreaktion der Norm“ zur Einheitsmethode zu gestalten.





uneinheitliche Resultate erhält und den Reaktionsausfall nicht wie bei der Goldsolreaktion, bis zu einem gewissen Grade in der Hand hat. Die Resultate nun, wie sie mit der Technik nach Stern und Poensgen, die der Emanuelschen Originalmethode nachgebildet ist, erhalten worden sind, waren recht ungünstige. Ellinger hat daher diese Reaktion modifiziert und zwei Techniken als praktisch brauchbar angegeben. Die erste arbeitet mit gleichen Liquormengen (0·5 ccm des achtfach mit 2%iger Kochsalzlösung verdünnten Liquors) und absteigenden Collargolkonzentrationen (0·2 bis 0·02%iges Collargol); die zweite verwendet absteigende Liquorverdünnung mit 2%iger Kochsalzlösung ($^1/_4$—$^1/_{64}$) und überall die gleiche Collargolkonzentration (0·1%iges Collargol). Während wir auch mit dieser Modifikation keine günstigen Resultate hatten, hat Schmitt durch verschiedene Änderungen der Ellingerschen Technik darunter auch Vorschaltung der Verdünnung 1 : 2 recht gute Ergebnisse erhalten. Es scheint, um es nochmal zu wiederholen, alles davon abzuhängen, wie das verwendete Collargol funktioniert. Sollte diesbezüglich eine Einheitlichkeit erzielt werden, so wäre der Collargolreaktion noch eine gewisse Zukunft beschieden.

Das Berlinerblau wurde im Jahre 1917 von Kirchberg auf Veranlassung von Bechhold in die Liquoruntersuchung eingeführt. Die Berlinerblau-Lösung wird in der Weise hergestellt, daß ein Gramm Berlinerblau mit 5 ccm 5%iger Oxalsäure auf 100 ccm in destilliertem Wasser aufgelöst werden. Die weitere Technik entspricht vollkommen jener der Goldsolreaktion. Die Ergebnisse waren dadurch charakterisiert, daß die feineren Abstufungen, wie sie bei der Goldsol- und Mastixreaktion zu sehen sind, nicht vorhanden oder nur in geringem Maße angedeutet sind; außerdem hat sich ergeben, daß bei der Versuchsanordnung Kirchbergs auch normaler Liquor in den ersten Verdünnungen Ausfällungen bewirkt und daß die qualitativen Differenzen in den Kurvenbildern gering sind. Ich habe daher versucht, die Reaktion zu modifizieren dadurch, daß ich als Verdünnungsflüssigkeit destilliertes Wasser benützte, mit der Verdünnung 1 : 100 begann und enger aneinanderliegende Verdünnungen ansetzte. Wesentliche Vorteile wurden aber auch dadurch nicht erzielt. In jüngster Zeit hat Kirchberg angegeben, daß eine Verfeinerung der Reaktion dadurch entsteht, daß der Inhalt der einzelnen Röhrchen in Nisslröhrchen übertragen wird, es wird dann zentrifugiert und die Höhe der Niederschlagsmenge abgelesen. Nach unseren Erfahrungen stellt aber dieser Vorgang eher eine Vergröberung als eine Verfeinerung des Ablesens der Reaktion dar. Die Berlinerblau-Reaktion ist da am Platze, wo man nur geringe Liquormengen benötigt, da 0·02 ccm bei meiner Modifikation vollkommen genügen, und dort, wo es sich um die Diagnose des normalen Liquors handelt, da eine negative Berlinerblau-Reaktion bei der starken Kolloidempfindlichkeit der Lösung von großer Bedeutung ist[18]). Kirchberg hat in jüngster Zeit auch eine kolloidale Lösung des Indigo für die Liquoruntersuchung eingeführt. Über diese Reaktion fehlen uns vorläufig alle Erfahrungen, auch kennen wir keine Nachprüfungen.

---

[18]) Santangelo hat in jüngster Zeit, fußend auf meinen Versuchen, eine neue Modifikation der Berlinerblau-Reaktion angegeben, die sich ihm sehr bewährt hat.



Das von Wo. Ostwald beschriebene kolloidchemische Phänomen des Farbenumschlages einer Kongorubinlösung wurde auf seine Anregung von Weigeldt für die Liquoruntersuchung bearbeitet. Dieser Forscher konnte nun im Reihenversuch keinen deutlichen Unterschied zwischen normalem und pathologischem Liquor finden; es zeigte sich nur, daß der krankhafte Liquor den Farbenumschlag länger aufhielt, als der normale. Es hat sich daher Lüers mit der zeitlichen Beobachtung des Farbenumschlages beschäftigt, aber auch die so ermöglichte genaue Verfolgung der Umschlagszeit des Kongorubinsols gestattete keine diagnostischen Schlüsse. Es haben dann weiter Gutfeld und Weigert mit dem Kongorubin gearbeitet, und zwar in der Weise, daß sie absteigende Liquorverdünnungen mit n/750 Salzsäure ansetzten und dazu überall die gleiche Menge einer $0{\cdot}1^0/_{00}$igen Kongorubinlösung gaben. Die Ablesung erfolgte nach 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Gutfeld und Weigert bezeichnen die Rotfärbung als negativ, die Blaufärbung als positiv. Als positiv wurde ein Liquor bezeichnet, der schon bei den Verdünnungen $^1/_{22}$—$^1/_{25}$ Farbenumschlag zeigte. In meinem Laboratorium hat sich Nakamura mit dieser Methode beschäftigt, sie auch nach verschiedenen Richtungen hin modifiziert, er konnte aber nichts anderes feststellen als die Tatsache, daß der Kongorubinschutz des pathologischen Liquors in der Verdünnungsreihe weitergeht als der des normalen.

Vor einiger Zeit habe ich das Paraffin in seiner kolloidalen Lösung zur Untersuchung des Liquors herangezogen. Ich verwendete Paraffin mit einem Schmelzpunkt von 50 Grad. Es wurde nun eine 0·3%ige Lösung unter Erwärmen mit absolutem Alkohol hergestellt, die in der Kälte ausfällt. Zur Herstellung der Versuchslösung geht man so vor, daß man die Stammlösung durch Erwärmen auflöst, dann auf Schmelzpunktswärme erhitzt und zu einem bestimmten Volumen die gleiche Menge bis zu gleicher Temperatur erwärmten destillierten Wassers schnell hinzusetzt. Die so erhaltene Lösung ist opaleszent bis trüb und fällt auch in der Kälte nicht aus. Man geht nun in der Weise vor, daß man die Verdünnungen mit 0·3%iger Kochsalzlösung ansetzt, und zwar je in einem halben ccm Flüssigkeit; die Verdünnungsreihe beginnt mit $^1/_4$ und erstreckt sich über 10 Röhrchen. Zu jedem Röhrchen wird $^1/_2$ ccm der Paraffinversuchslösung hinzugesetzt. Abgelesen wird nach 24 und 48stündigem Stehen bei Zimmertemperatur. Die Resultate werden in ein Schema eingetragen, und zwar werden hier drei Flockungsgrade unterschieden. Der normale Liquor zeigt so gut wie nie Veränderungen der Paraffinlösung, der pathologische Liquor bietet die von den anderen Kolloidreaktionen her bekannten Typen, die hier besonders gut differenzierbar sind. Die Paraffinreaktion scheint mir (neben der Berlinerblau- und Kongorubinreaktion) die einzige zu sein, bei der man auf einen Salzvorversuch verzichten kann, da die Kolloidempfindlichkeit eine sehr große, die Salzempfindlichkeit eine sehr geringe ist. Die Reaktion ist billig und sehr einfach. Charakteristische Kurven zeigt die Abbildung 14.

Das Wesen der Kolloidreaktionen ist bis heute trotz ziemlich umfangreicher Bearbeitung noch nicht völlig geklärt. Lange selbst hat eine Reihe von Versuchen gemacht, um über das Wesen der Goldsolreaktion Klarheit zu erhalten, hat aber aus seinen Versuchen keine Schlüsse gezogen. Spät hat Adsorptionsversuche mit Liquor und Meerschweinchenleber



angesetzt. Dabei fand er, daß sowohl die die Wa. R. hervorrufenden Körper wie auch jene, die die Goldsolreaktion erzeugten, aus dem Liquor verschwanden. Er hat deswegen auf die Identität beider Körper geschlossen. Dieser Schluß ist schon deshalb nicht gerechtfertigt, weil selbst eine Paralysenkurve ohne positive Wa. R. vorkommen kann und auch umgekehrt. H. Sachs hat folgende Erklärung für das Zustandekommen verschiedener Kurven der Kolloidreaktionen gegeben. Die Meningitiskurve entsteht dadurch, daß der Eiweißgehalt des Liquors erhöht ist; die Kolloidveränderungen bei mittleren Liquorkonzentrationen kämen durch ein Zusammenwirken von Elektrolyt und Kolloid zustande, wobei das Aufhören der Kolloidveränderung in den höheren Liquordosen durch Schutzkolloidwirkung zu erklären ist. Für die Lueskurven nahm Sachs als Ursache das Vorherrschen labilerer Eiweißkomponenten an; die Ausflockung bei geringeren Liquormengen könne dann durch Albumine, jene bei größeren durch Globuline verursacht sein und beide Faktoren könnten sich je nach ihrem gegenseitigen Verhältnis beeinflussen. Reitstötter hat sich ebenfalls ausführlich mit dem Wesen der Kolloidreaktionen, besonders der Goldsolreaktion, beschäftigt. Der wichtigste Faktor ist nach ihm die Euglobulinfraktion, worunter er jene Globuline versteht, die in reinem, elektrolytfreiem Wasser unlöslich sind. Diesen Euglobulinen käme die größte Schutzwirkung zu. Diese Fraktion enthält nun aber auch einen Körper, der gegenüber kolloidalem Gold fällend wirkt; diese fällende Substanz ist im pathologischen Liquor besonders stark enthalten. An den Stellen, an denen die charakteristischen Kurven auftreten, sollen nun die Globuline wegen des dort herrschenden Salzgehaltes unlöslich sein, daher ausfallen und infolgedessen nicht mehr schützend wirken können. In jüngster Zeit haben Fischer, Fuchs, Ellinger, Meyer und Sahlgren das Hauptgewicht bei der Entstehung der Kolloidreaktionen des Liquors auf seine beiden Eiweißkomponenten gelegt. Fuchs nimmt an, daß das Fällungsoptimum bei den verschiedenen Kurven an der Stelle liegt, wo kein Goldschutz mehr vorhanden ist; es kommt dadurch zustande, daß die schützenden Kräfte schneller abnehmen als die ausflockenden. Die ausflockende Wirkung wohnt nach ihm den Globulinen inne, während die Albumine die Flockung hemmen. Auch Fischer sieht in den Globulinen das flockende Prinzip, während die Albumine nur Schutzwirkung besitzen. Ellinger versuchte dem Problem dadurch näher zu kommen, daß er die kolloidchemische Untersuchung nach Erhitzung des Liquors bei verschiedenen Temperaturen vornahm und die Eiweißkörper trennte; er kam aber nicht zu abschließenden Ergebnissen [19].

---

[19]) Mayr (Arch. f. Derm. 144, S. 200) hat sich in jüngster Zeit eingehend mit der Theorie der Goldsolreaktion beschäftigt. Hervorgehoben seien hier die Angaben, daß die drei Globulinfraktionen gegenüber dem Goldsol ausflockende Tendenzen enthalten. Als das am stärksten wirkende Globulin ist das Fibringlobulin anzusehen; das Euglobulin ist im Vergleich dazu zu einer wesentlich geringeren Ausflockung gegenüber dem Goldsol befähigt. Die Pseudoglobulinkurve nähert sich der Normalkurve. Verschiebungen nach rechts und links werden durch die drei Globulinfraktionen nicht ausgelöst. „Die charakteristischen Zackenbildungen beim Serum und syphilitischen Liquor sind darauf zurückzuführen, daß die Reaktionsbreite zweier Kolloide zueinander überhaupt eine geringe zu sein pflegt."

Hervorgehoben sei weiter, daß Presser und Weintraub die Schutzwirkung des Liquors, wie sie sich am deutlichsten zeigt bei der Mastixreaktion in der Versuchsanordnung von Jacobsthal und Kafka, durch die Alkalität dieser Flüssigkeit erklären. Die gleichen Autoren suchten in jüngster Zeit das Wesen der Kolloidreaktionen ebenfalls durch die Wirkung der verschiedenen Eiweißkörper zu erklären; sie kamen zu folgenden Schlüssen: Die aus Liquor oder Serum dargestellten Globuline vermögen bei der Goldsolreaktion die charakteristische Flockung nur innerhalb einer bestimmten Konzentration hervorzurufen. Die Flockung wird mit abnehmender Konzentration immer schwächer; bei der Mastixreaktion zeigte sich stets maximale Flockung. Die Albumine riefen bei der Goldsolreaktion keine Veränderung hervor. Sie konnten das Goldsol vor der Ausflockung durch Elektrolyten schützen und die Globulinflockung hemmen. Bei der Mastixreaktion wurde die Salzflockung durch die Albumine nur bei hohen Konzentrationen aufgehoben, bei niedern wirkte sie selbstflockend. Die syphilitischen Kurventypen lassen sich bei der Goldsol- und Mastixreaktion durch Mischung von Albuminen und Globulinen in einem bestimmten Verhältnis nachahmen; die meningitischen Kurventypen dagegen lassen sich darstellen durch Serum, dessen Eiweißgehalt auf den des Liquors gebracht ist. Fischer und Fodor kamen bezüglich der Goldsolreaktion zu dem Ergebnis, daß parallel mit der Dehydration des Alkaliglobulins und entsprechend der Globulinaufladung mit NaCl die fällende Wirkung auf das Goldsol steigt. Da ferner gefunden wurde, daß das Goldfällungsfiltrat keinen Eiweißgehalt hat, daher die Wirkung des Globulins im Sinne eines Fällungskolloids als Deutung für das Phänomen der Goldausflockung nicht zutrifft, kamen die Verfasser zu der Annahme, daß eine an sich zur Goldfällung nicht ausreichende Salzkonzentration in ihrer Wirksamkeit infolge Adsorption durch die Globulinoberfläche derartig gesteigert wird, daß das Salz nunmehr die gleichfalls adsorbierten Goldteilchen auszuflocken imstande ist. Versuche mit durch $CO_2$ gefällten Globulinen bewies die aus den früheren Versuchen gezogene Hypothese, daß nur Globulinteile flockend wirken, die auf ihrer Oberfläche eine Salzlösung adsorbiert enthalten, also nicht gänzlich dehydratisiert sind.

Bevor ich auf meine eigenen diesbezüglichen Untersuchungen eingehe, sei auf zwei Punkte hingewiesen, die in der Literatur immer wiederkehren, ohne daß sie eine exakte Grundlage haben. Der erste Punkt, der schon von Lange erwähnt worden ist und der in den Arbeiten, besonders in der von Reitstötter, immer wiederkehrt, ist der, daß gewisse Eiweißkörper im Liquor durch niedere Kochsalzkonzentrationen oder destilliertes Wasser zur Fällung gebracht werden und daher für die Kolloidwirkung unwirksam werden.

Diese Annahme ist aus zwei Gründen höchst unwahrscheinlich: 1. gelingt es nicht mit Liquor (vom eitrigen meningitischen abgesehen) durch destilliertes Wasser auch nur die geringste Fällung zu erhalten, 2. aber lassen sich, wie ich oft gezeigt habe, die meisten Kurventypen bei Anwendung von destilliertem Wasser ebenso deutlich erhalten, wie mit Salzlösungen, sie sind nur quantitativ abgeschwächt. Der zweite Punkt ist der Mißbrauch des Begriffes „Schutzkolloidwirkung“. Hierunter versteht man seit Zsigmondy jenes



Phänomen, daß durch Eiweißkörper in bestimmter Menge eine Goldsollösung vor der Ausflockung durch Elektrolyte geschützt wird. Bei der Goldsolreaktion kann man daher nirgends von Schutzwirkung sprechen, weil hier mit Salzlösungen gearbeitet wird, die an sich das Goldsol unverändert lassen. Will man die Schutzwirkung des Liquors demonstrieren, so muß man mit hohen Salzkonzentrationen arbeiten, wie es C. Lange schon begonnen hat und ich selbst fortgeführt habe. (Siehe Abbildung 8.) Solche Kurven habe ich Goldschutzkurven genannt; nur sie illustrieren die wirkliche Schutzkraft des Liquors gegenüber Goldsollösungen. Bei der Mastixreaktion ist die Schutzwirkung des Liquors ebenfalls deutlich zu sehen, wenn nach der Technik von Jacobsthal und Kafka gearbeitet wird. Es ist daher irreführend, wenn in der Literatur speziell bei der Goldsolreaktion von Schutzwirkung gesprochen wird. In Wirklichkeit sind in diesen Fällen aber auch nach den Annahmen der verschiedenen Autoren nur zwei Kolloide vorhanden, eines, das flockend wirkt, und eines, das die Flockung hemmt. Es ist daher besser den Ausdruck der Schutzwirkung lieber für den Schutz vor der Elektrolytwirkung zu reservieren.

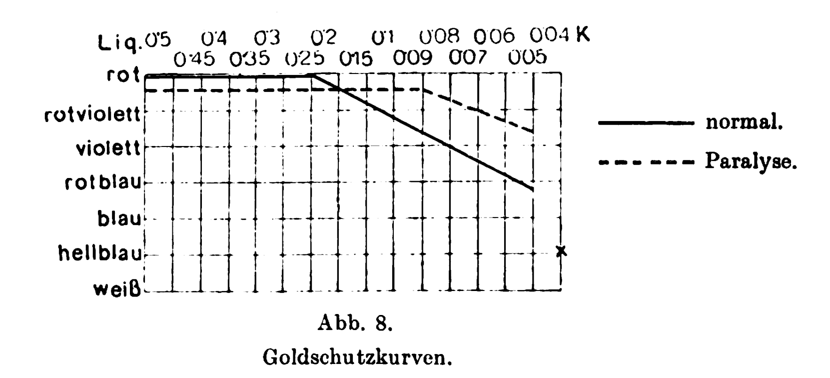



Abb. 8.

Goldschutzkurven.

Ich habe nun ausführliche Versuche mit der Trennung der verschiedenen Eiweißreaktionen gemacht; als Trennungsmittel verwendete ich Ammoniumsulfatlösung. Es zeigte sich, daß sich die Fibringlobulinfraktion am schwächsten verhielt, indem sie in keiner Konzentration eine deutliche Kolloidfällung hervorrief. Die isolierte Euglobulinfraktion des Paralytikerliquors wirkte stärker, als jene des meningitischen Liquors. Die Pseudoglobulin- und Restglobulinfraktionen erwiesen sich ungefähr gleich und stark wirksam. Überall fanden sich die Maxima der Ausflockung am Anfang der Kurve. Die Albuminfraktionen waren fast unwirksam. Unsere Ergebnisse decken sich am meisten mit jenen von Presser und Weintraub. Von Interesse ist auch noch, daß mit Äther geschüttelter Liquor dieselbe Kurve bietet, wie nicht vorbehandelter, sodaß anzunehmen ist, daß ätherlösliche Lipoide bei Zustandekommen der Kolloidreaktionen keine Rolle spielen. Im Vordergrunde dürften also stehen: das bewegliche biologische Verhältnis der Eiweißfraktionen zueinander, ferner ihr physikalischer Zustand, schließlich die Ionenkonzentration und der Salzgehalt des Liquors. Ferner kommen hinzu der Dispersitätsgrad und der Ladungssinn des im Versuche angewendeten künstlichen Kolloids, die sich bemerkbar

machen in der Kolloid- und Salzempfindlichkeit des betreffenden Lösungsindividuums. Es sind also eine ganze Reihe von Faktoren, die beim Zustandekommen der Kolloidreaktionen eine Rolle spielen und es gehören daher unbedingt kolloidchemische Kenntnisse dazu, um die Kolloidreaktionen ausführen und vervollkommnen zu können und die dabei vorhandenen Phänomene einer Klärung zuzuführen.

Zusammenfassend sei bemerkt, daß sich die Kolloidreaktionen einen gesicherten Platz in der Liquorforschung und Liquordiagnostik errungen haben, daß aber dieses Gebiet weiterer Vervollkommnung bedarf. In Deutschland haben sich am meisten eingebürgert die Goldsol- und die Mastixreaktion in ihren Modifikationen; die Collargol- und die Paraffinreaktion bedürfen noch weiterer Nachprüfung. Die Berlinerblau-Reaktion empfiehlt sich nur für besondere Fälle. Mit der Benzoereaktion hat man in Deutschland nur ungünstige Erfahrungen gemacht; jedenfalls stehen die Ergebnisse dieser Reaktion weit hinter jenen zurück, die man mit der Goldsol-, Mastix- und Paraffinreaktion erhalten kann. Auch ist es schwierig, geeignetes Benzoeharz zu erhalten. Über den diagnostischen Wert der Kolloidreaktionen wird im speziellen Teil noch ausführlich die Rede sein.

### dd) Biochemische und biologische Veränderungen.

An erster Stelle sei hier die Frage der Toxizität der Körperflüssigkeiten bei Geisteskrankheiten besprochen. Seitdem der Gedanke Platz gegriffen hatte, daß es sich bei verschiedenen Krankheiten um Selbstvergiftung des Organismus handeln dürfte, ein Gedanke, der zuerst von Senator geäußert wurde, hat man auch versucht, die Körperflüssigkeiten auf ihre Giftigkeit zu untersuchen. Es muß vorausgeschickt werden, daß es sich hier nur um ganz grobe Untersuchungen gehandelt hat, da ja der Begriff der Giftigkeit ein komplexer ist und auch unter Giftwirkung verschiedenes verstanden wird. Es war vor allem Bouchard, der eine Methode zur Feststellung der Giftigkeit des Harns ausarbeitete, die später auch zur Feststellung der Giftigkeit anderer Körperflüssigkeiten verwendet wurde. Diese Untersuchungsmethode bestand darin, daß in die Randvene des Kaninchenohrs die zu untersuchende Flüssigkeit so lange injiziert wurde, bis das Tier starb. Es wurde nun aus der Menge der verbrauchten Flüssigkeit und dem Gewichte des Tieres die Toxizitätseinheit oder Toxie (T) bestimmt, und zwar nach der Formel:

$$T = \frac{N \times 100}{P},$$

in der N die Menge der verbrauchten Flüssigkeit und P das Gewicht des Versuchstieres bedeutet. Aus diesem Faktor T wurde weiter die Urotoxie berechnet (Tu), durch die die Anzahl Toxien in der täglichen Harnmenge ausgedrückt wird und der urotoxische Koeffizient (Kt), der die Anzahl der Toxien anzeigt, die durch 1 kg menschlichen Gewebes innerhalb 24 Stunden ausgeschieden werden. Die spätere Kritik, speziell von Seite der physikalischen Chemie aber stellte fest, daß durch die Methode Bouchards nicht nur die giftigen Stoffe angezeigt würden, sondern daß die Schädigungen, die das Kaninchen durch die Injektion erleidet, auch von den physikalischchemischen Verhältnissen



der eingespritzten Flüssigkeit abhängig ist. Daraufhin mußte die Bouchardsche Methode verbessert und ergänzt werden. Mit dieser neuen Methode sind dann sehr eingehende Untersuchungen über die Toxizität der Körperflüssigkeiten bei Geisteskrankheiten gemacht worden. Das Blut wurde nach dieser Richtung hin von Justschenko, Rebicci, Krainsky u. v. a. bearbeitet. Justschenko hat gefunden, daß speziell im depressiven Stadium des manisch-depressiven Irreseins Gifte ausgeschieden werden, daß sie aber z. B. bei der Paralyse, im vollen Krankheitsstadium zurückgehalten und erst im Verlauf der Besserung ausgeschieden werden. Rebicci hat Blutegel das Blut von Gesunden und Geisteskranken saugen lassen und hat nachher das Nervensystem der Blutegel untersucht; er fand Schädigungen des Nervensystems der Blutegel nach Saugen von Blut von Epileptikern, Paralytikern und Senildementen. Krainsky hat besonders das Blut von Epileptikern untersucht und sah, daß es vor dem Anfall toxisch wirke und beim Tiere Krampfanfälle hervorrufe. Er führte diese Giftigkeit auf karbaminsaures Ammonium zurück, Binswanger konnte die Versuche Krainskys nicht bestätigen, ebenso Hebold und Bratz. Meyer injizierte Meerschweinchen 10—20 ccm defibrinierten Blutes intraperitoneal. Anfälle traten nur auf bei Tieren, die mit Anfallsblut gespritzt waren. Loewe stellte fest, daß die toxischen Stoffe im Urin adialysabler Natur sind, sie finden sich freilich auch im Urin von anderen Psychosen.

Besonders intensiv hat sich mit der Toxizität des Harnes Hermann Pfeiffer beschäftigt. Er ging so vor, daß gleich schweren Meerschweinchen je 2 ccm der sterilen neutralisierten Harnproben intraperitoneal injiziert wurden. Die Toxizität wurde durch Messung des nach der Injektion auftretenden Temperatursturzes bestimmt. Pfeiffer konnte nun im Verein mit Albrecht feststellen, daß eine Erhöhung der Toxizität nachzuweisen ist bei Epilepsie, besonders nach dem Anfall, bei Dementia praecox, Chorea, und multipler Sklerose. Franz konstatierte, daß auch während der Geburt im Wochenbett, insbesondere aber bei der Eklampsie, eine Toxizität des Harnes bestehe. Die Toxizität des Liquors wurde von vielen Autoren zu prüfen versucht. So konnten Bellisari, Donath und la Pegna feststellen, daß der Liquor der Paralytiker toxisch wirke, ein Ergebnis, das aber von Sicard, Voulkoff, Ardin und Monfrin nicht bestätigt werden konnte. Über die Giftigkeit des Liquors bei Epilepsie sind viele Arbeiten gemacht worden, ohne daß diesbezüglich eine Klarheit besteht. Während Roubinowitsch, Dide und Saquepée, la Pegna, Donath u. a. die Liquorgiftigkeit bei Epilepsie behaupteten, bestritten Sicard, Ceni, Rossi u. a. dieses. Im großen ganzen sind die Toxizitätsversuche in der erwähnten Form so ziemlich aus den Laboratorien verschwunden, weil man den Aufbau der Körperflüssigkeiten direkt bearbeitete. Es ist daher ein Verdienst von Weichbrodt, solche Untersuchungen wieder aufgenommen zu haben. Er injizierte 1 ccm Menschenblut oder Menschenserum Mäusen von 10—18 Gramm intraperitoneal und konnte feststellen, daß nach Injektion von Flüssigkeiten, die von endogenen Psychosen stammten, die Mäuse innerhalb 24 Stunden starben, und zwar ergab sich im einzelnen, „daß bei paralytischen, arteriosklerotischen und senilen Geistes-

störungen das Blut oder Serum nicht toxisch für die Mäuse ist, auch nicht, wenn das Blut in Erregungszuständen oder in paralytischen Anfällen entnommen wurde". Bei anderen Psychosen war die Toxizität durch längere oder kürzere Zeit nachweisbar; sie fand sich am deutlichsten in Fällen, die mit zahlreichen Halluzinationen begannen und bei jenen, die im Anfang sich ängstlich, dämmerig, erregt, ratlos zeigten. Besonders giftig wirkte das Blut von Kranken, die an der Kleistschen Motilitätspsychose litten. Bei der Epilepsie war die Toxizität deutlich ein bis zwei Tage vor dem Anfall gesteigert, um kurz vor dem Anfall und im Anfall am stärksten zu sein, und nach dem Anfall wieder schnell abzufallen. Prognostische Schlüsse wagte Weichbrodt aus seinen Ergebnissen nicht zu ziehen.

Bezüglich der Körper, die die Toxizität verursachen, wurde auf die Leukomaine hingewiesen (Gautier). Die meisten Autoren aber haben sich darauf beschränkt, als Ursache der Toxizität Produkte des Eiweißzerfalls anzusehen. Hierzu sei gleich bemerkt, daß zwar Untersuchungen, wie sie Weichbrodt angefangen hat, von großer Wichtigkeit sind, daß sie aber nur von Wert sein können, wenn parallel damit eine genaue Untersuchung der zu injizierenden Flüssigkeit vorgenommen wird, damit man auch allmählich ein Bild bekommt, welche Stoffe toxisch wirken. Nach unseren heutigen vielfachen Erfahrungen auf dem Gebiete der Immunbiologie, Fermentchemie und Biochemie überhaupt ist es unbedingt notwendig, bei jeder Toxizitätsprüfung derartige Analysen vorzunehmen. Ein so modernisierter Toxizitätsversuch könnte von großem Werte für die Klärung des ganzen Gebietes werden.

Wie kompliziert die Dinge liegen, das erfahren wir ganz besonders aus den Versuchen Weichardts, der in den Seren die sogenannten Ermüdungsstoffe oder Kenotoxine nachgewiesen hat. Diese Stoffe, die in erster Linie infolge Ermüdung entstehen, die sich aber auch erzeugen lassen durch Injektion von kolloidalem Palladium, Zyankalium u. a., sollen nach Weichardt ein Schutzmittel darstellen gegen andere bei der parenteralen Verdauung von Eiweiß entstehende und für den Organismus sehr gefährliche Eiweißspaltprodukte. Es konnte ferner aus Eiweiß eine Substanz hergestellt werden, die schon in sehr geringer Menge die Kenotoxinwirkung beeinflußt; diese Substanz nannte Weichardt Retardin. Zum Nachweis dieser Kenotoxine im Blute hat Weichardt verschiedene Methoden ausgearbeitet; für die Praxis hat er die Methode der Beeinflussung des Blutkatalysators angegeben, die Hauenstein am psychiatrischen Material erprobt hat. Er untersuchte 26 Fälle von Paralyse und sah zwanzigmal eine Beeinflussung des Blutkatalysators, und zwar achtzehnmal im Sinne der Lähmung, zweimal im Sinne der Anregung. Ferner wurden 41 Fälle von Jugendirresein geprüft. 34 Fälle wiesen eine starke Beeinflussung auf, und zwar zweiunddreißigmal im Sinne der Lähmung, zweimal im Sinne der Anregung. Dann wurden studiert 23 Fälle von manisch-depressivem Irresein und Paranoia; hier boten nur 7 Fälle ein positives Ergebnis und davon nur zwei einen höheren Wert. Bei diesen beiden Fällen aber war die Diagnose nicht ganz sicher, auch bestand große motorische Erregung. 4 Fälle von Hysterie zeigten keine Beeinflussung des Blutkatalysators. Bei der Epilepsie, von der 6 Fälle untersucht wurden,

wiesen nur zwei eine Beeinflussung auf. Bei diesen beiden war das Blut innerhalb eines schweren Dämmerzustandes entnommen worden, während die übrigen 4 Blutproben aus der Zeit nach dem Anfall stammten. So dürften auch die negativen Ergebnisse zu erklären sein. Durch diese Reaktion ist also das vermehrte Vorkommen gewisser Eiweißspaltprodukte bei den erwähnten Psychosen nachgewiesen.

Das aus der Vene oder der Fingerbeere entnommene Blut zeigt nach kürzerer oder längerer Zeit das Phänomen der Gerinnung. Es ist nun gefunden worden, daß diese Gerinnungszeit von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Wir halten uns hier bei der Darstellung des Gerinnungsphänomens im wesentlichen an die Angaben von Hirschfeld und Klinger. Nach diesen Autoren ist zur Umwandlung des Fibrinogens in das Fibrin das Fibrinferment nötig, das auch Thrombin genannt wird. Dieses Thrombin kommt dadurch zustande, daß das im Plasma vorhandene Serozym mit dem in den meisten Zellen vorkommenden lipoidartigem Zytozym beim Vorhandensein von Kalziumionen zusammentritt. Bekanntlich haben diese Vorstellungen für Hirschfeld und Klinger die Veranlassung gegeben zur Einführung einer neuen Syphilisreaktion. Sie konnten nämlich zeigen, daß sich auch Organextrakte als Zytozym verwenden lassen, daß deren Wirksamkeit aber durch die Anwesenheit von syphilitischem Serum unwirksam gemacht wird, während durch Normalserum die Gerinnung nicht gelindert wird. Diese Reaktion, die für Lues spezifisch sein soll, hat sich nicht eingebürgert, weil sie zu schwierig, zeitraubend und kostspielig ist; sie ist aber vom theoretischen Standpunkt aus von großem Interesse.

Das Schema von Hirschfeld und Klinger, das eben besprochen wurde, zeigt am besten von wieviel Faktoren das Zustandekommen der Gerinnung abhängig ist. Es kommt noch hinzu, daß auch die Temperatur die Gerinnung weitgehend beeinflußt. Wenn man aber auf den klinischen Zustand des Patienten genau achtet, immer unter den gleichen Bedingungen untersucht und sich einer exakten Methodik bedient, dann kann man aus Veränderungen der Blutgerinnungszeit gewisse Schlüsse ziehen. So wurde denn auch von Kocher, Kottmann u. a. beobachtet, daß eine Hyperfunktion der Schilddrüse mit einer Verzögerung der Blutgerinnung und eine Hypofunktion mit einer Beschleunigung einhergeht. Diese Befunde wurden von den meisten Autoren bestätigt und sie spielen eine gewisse Rolle in der Diagnostik der Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion [20]). Auf psychiatrischem Gebiete hat Itten die Gerinnungszeit mit dem Apparat von Bürker bestimmt. Er hat aber keine Gesetzmäßigkeiten zu finden geglaubt. Besonderes Interesse fand aber diese Frage, als A. Hauptmann, unabhängig von Itten, Bestimmungen der Blutgerinnungszeit bei verschiedenen Psychosen unternahm. Er bediente sich der Hohlperlenkapillaren-Methode von Schultz. Hauptmann hat 101 Fälle untersucht, er fand als normale Blutgerinnungszeit $7^1/_2$ bis 9 Minuten; bei der Katatonie nun zeigte sich die Gerinnung ganz

---

[20]) Nach unseren Erfahrungen findet man bei Myxoedem und Hypothyreosen häufiger eine Beschleunigung der Blutgerinnung, als das entgegengesetzte Phänomen bei Basedow und den „Hyperthyreosen". Dies sei gegenüber Schloßmann und Wuth bemerkt.

erheblich beschleunigt, indem sie in manchen Fällen schon nach $5^1/_2$ Minuten eintrat und ihre Höchstwerte bei $7^1/_2$ Minuten hatte. Unter die Normalwerte ging nur ein Teil der Fälle der Paralyse, Manie und Hebephrenie, während alle anderen Psychosen normale Werte hatten oder auch etwas höhere boten. Hauptmann deutet diese Beschleunigung der Blutgerinnungszeit bei Katatonie im Sinne einer herabgesetzten Funktion der Schilddrüse. Die Befunde von Hauptmann wurden nachuntersucht von Hedwig Bumke, die sich ebenfalls der Methode nach Schultz bediente. Sie untersuchte 211 Fälle, und zwar 90 Männer und 121 Frauen. Verkürzte Blutgerinnungszeiten fanden sich bei der Katatonie, der Hebephrenie und der Paralyse mit Einschluß der Lues cerebri. Bei der Katatonie zeigten sich in einem Drittel der Fälle Gerinnungszeiten, die unter dem Normalwert standen, bei der Hebephrenie fast ebensoviel. Bumke teilte nun die Fälle in frische und abgelaufene und da zeigte sich, daß bei den frischen Fällen eine Herabsetzung der Blutgerinnungszeit unter $7^1/_2$ Minuten in 70% der Fälle vorhanden war, bei den abgelaufenen Fällen nur in 8%. Für die Hebephrenie ergaben sich die Zahlen 86% und 11%. Schneider hat dann ein größeres Psychosenmaterial mit der gleichen Methode untersucht, wobei er nach dem Vorgang von Bumke zwischen frischen und abgelaufenen Fällen unterschied, konnte aber bei Katatonie und Hebephrenie keine abweichenden und auffallenden Blutgerinnungszeiten nachweisen und auch keinen Unterschied bei frischen und alten Fällen finden. Wuth untersuchte mit der Bürkerschen Methode; er sah bei Dementia praecox Mittelwerte von $2^1/_2$, bei den anderen Psychosen von 2. Werte von $2^1/_2$ und darüber fanden sich am häufigsten beim Jugendirresein, dann bei Paralyse, ferner bei Epilepsie, schließlich bei Melancholie. Er kommt also zu einem ablehnenden Urteil. Da keine weiteren Nachuntersuchungen über die Blutgerinnungszeit beim Jugendirresein vorliegen, ist dieses Problem noch nicht geklärt und weitere Prüfungen wären dringend erwünscht[21]). De Crinis ist der Frage der Blutgerinnungszeit bei der Epilepsie nachgegangen, und zwar in ihren Beziehungen zum Anfall. Er bediente sich ebenfalls der Methode von Bürker. Er beobachtete vor dem Anfall immer eine Verzögerung der Blutgerinnung, die nach dem Anfall abnimmt und zur Norm zurückkehrt. Der Unterschied in der Blutgerinnungszeit vor und nach dem Anfall ist immer in die Augen springend, auch wenn nach dem Anfall hohe Werte vorhanden sind. Bei der fortlaufenden Untersuchung kann in einem Fall von Epilepsie auch einmal eine pathologische Verzögerung der Blutgerinnung konstatiert werden, ohne daß es zur Ausbildung eines Anfalles oder eines klinischen Äquivalents kommt.

Wird beim Aderlaß das Blut so entnommen, daß seine Gerinnung verhindert wird, z. B. dadurch, daß man es in Natriumzitrat eintreten läßt, so trennen sich die roten Blutkörperchen vom Plasma und es können eine Reihe interessan-

---

[21]) In meinem Laboratorium hat Hertz ausführliche Untersuchungen über dieses Gebiet begonnen. Sie sind noch nicht abgeschlossen, aber es hat sich gezeigt, daß auch die Bürkersche Methode mit größter Vorsicht zu handhaben ist, da sich Differenzen in verschiedenen Tropfen ergeben. Immerhin haben wir interessante Befunde beim Jugendirresein erhoben.



ter Erscheinungen beobachtet werden, die gerade in der modernen Serologie eine große Rolle spielen.

Die Eigenschaften des Plasmas, die früher noch nicht eingehend untersucht worden sind, wurden von Sachs und von Oettingen einer vorläufigen Untersuchung unterzogen. Diese Autoren sind nämlich der begründeten Annahme, daß sich physikalische Zustandsänderungen des Blutes im Plasma deutlicher äußern als im Serum. Sie gewannen das Plasma dadurch, daß sie das Blut in bestimmter Menge in Natriumzitrat eintreten ließen. Sie setzten nun das gewonnene Plasma kurze Zeit der Einwirkung der Temperatur von 56 Grad aus und konstatierten, daß sich eine starke und grobe Flockung vor allem im Plasma von Schwangeren zeigte, während das Plasma von Neugeborenen meist nur Trübung, in wenigen Fällen sehr feine Flockung zeigte. Die Blutplasmen von nichtschwangeren Erwachsenen ergaben Werte, die zwischen den beiden obengenannten standen. Diese Ergebnisse konnten mit anderen Methoden bestätigt werden, und zwar mit der Alkoholfällung, der partiellen Kochsalzsättigung und der partiellen Ammoniumsulfatsättigung. Auch mit Hilfe des Stalagmometers gelang es, deutliche Unterschiede in der Tropfenzahl bei Schwangeren und Neugeborenen zu finden. Diese Befunde, die von höchstem Interesse sind, bedürfen der weiteren Nachprüfung und Ergänzung aus verschiedenen Gebieten der Medizin, besonders auch der Psychiatrie.

Wenn man Blut in Natriumzitratlösung aufnimmt, und so die Gerinnung verhindert, dann sind, wenn man die Mischung in schmalen Röhrchen aufnimmt, bald beträchtliche Unterschiede in der Schnelligkeit zu sehen, mit der sich die roten Blutkörperchen zu Boden senken. Diese Beobachtung, die von Farhaeus in Schweden und F. Plaut in Deutschland unabhängig von einander gemacht worden ist, greift zurück auf eine schon allen Ärzten bekannte Wahrnehmung, daß sich bei der Blutgerinnung der Blutkuchen verschieden schnell senkt. Das Farhaeus-Plautsche Phänomen ist nun von allen Fächern der Medizin intensivst bearbeitet worden, da es sich gezeigt hat, daß es imstande ist, differentialdiagnostische, prognostische und pathogenetische Anhaltspunkte zu geben. Im Vordergrund standen ursprünglich die Arbeiten der Gynäkologen, da sich fand, daß in der Schwangerschaft eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen auftrete. Ferner zeigte sich, daß bei entzündlichen Erkrankungen eine Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit auftritt, wodurch eine Abgrenzung von andersartigen Erkrankungen, speziell Neubildungen möglich ist. Die Tatsache, daß bei entzündlichen, speziell fieberhaften Erkrankungen das Farhaeus-Plautsche Phänomen deutlich positiv ist, führte auch dazu, seine Anwendung in der inneren Medizin zu befürworten. Nach dieser Richtung hin wurde hauptsächlich auf dem Gebiete der Lungentuberkulose gearbeitet und es zeigte sich, daß man aus der Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit Schlüsse auf die Aktivität des tuberkulösen Prozesses ziehen kann. Bei chronischen Infektionen ist diese Reaktion vor allem von Nathan und Herold angewendet worden, die gezeigt haben, daß die Prüfung der Senkungsgeschwindigkeit bei Lues I normale oder subnormale Werte ergibt, die mit dem Positivwerden der Wa. R. einer deutlichen

Beschleunigung Platz machen und beim Ausbruch des Exanthems die höchsten Werte erreicht. Diese fallen darauf wieder ab, und die manifeste tertiäre Lues zeigt eine bedeutend geringere Senkungsgeschwindigkeit, während die latente Lues normale oder kaum erhöhte Werte bietet.

F. Plaut, der unabhängig von Farhaeus diese Methode einführte, wandte sie auch als erster am psychiatrischen Material an. Er untersuchte 220 männliche und 122 weibliche Kranke. Er fand eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit bei Paralyse, Lues und Arteriosklerose, und zwar war der Unterschied der Mittelwerte bei diesen Erkrankungen gegenüber den anderen Krankheitsformen ein recht großer. Freilich kamen auch Ausnahmen vor, die sich durch klinische Erscheinungen nicht erklären ließen. Die Epilepsie gab kein charakteristisches Bild. Runge fand bei der Untersuchung eines größeren Materials, daß bei Paralyse die Senkungsgeschwindigkeit bedeutend erhöht ist, ein gleiches, aber in geringerem Maße, gilt von der Tabes, Gehirnsyphilis und Arteriosklerose. Bei der Dementia praecox fand er ebenfalls in den meisten Fällen eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit, die aber hinter der bei Paralyse zurückstand. Büscher hat aus der Kieler Klinik über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen berichtet, hat sich aber hauptsächlich mit der Theorie des Phänomens beschäftigt. Eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit sah er bei Geisteskrankheiten, die auf Syphilis beruhten; er betont, daß der Reaktion ein spezifischer Faktor nicht innewohne und daß daher die diagnostische Bedeutung des Phänomens nicht hoch anzuschlagen sei. Wuth sah bei 40 Fällen von Jugendirresein keine Abweichungen von der Norm in bezug auf die Senkungsgeschwindigkeit; bei Paralyse fand er meist Beschleunigung, in geringerem Grade bei der Melancholie; die untersuchten Fälle der Epilepsie verhielten sich normal. Im Gegensatz dazu fand d'Abundo eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit beim Jugendirresein, die sich durch Eingabe von Organpräparaten beeinflußen ließ. Ausführlich haben Glaus und Zutt die Frage der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Geisteskrankheiten, insbesondere bei der Dementia praecox, bearbeitet. Sie haben außer den einfachen Versuchen auch die von Abderhalden zuerst angeregten Austauschversuche vorgenommen. Sie äußern sich bezüglich ihrer Ergebnisse sehr vorsichtig, und zwar dahin, „daß unter den Schizophrenien die mehr katatonen und organischen Fälle, besonders im akuten Stadium, sich gegenüber den anderen Formen der Schizophrenien durch eine verhältnismäßig große Senkungsgeschwindigkeit und eine charakteristische Geschwindigkeitsformel abzuheben scheinen". Wir selbst haben ein großes Material auf die Senkungsgeschwindigkeit geprüft. Löwenberg hat in meinem Laboratorium dieses Gebiet bearbeitet. Er folgte im allgemeinen der Plautschen Technik, ging also so vor, daß er in einen Meßzylinder, der auf 10 ccm geeicht war, 2·5 ccm einer 1·1%igen Natriumzitratlösung einfüllte und dann Blut bis zum Teilstrich 10 ccm einfließen ließ. Nach sorgfältiger Mischung übertrug er dann die Flüssigkeit in lange Röhrchen, die das gleiche Kaliber hatten. (Siehe Abbildung 9.) Nach 1, 2 und anfänglich auch nach 24 Stunden wurde abgelesen und die Entfernung des Blutkörperchenniveaus von jenem des Plasmas wurde mit dem Maßstab gemessen. Die Ergebnisse wurden kurvenmäßig

aufgezeichnet, indem auf der Abszisse die Zeiten, auf der Ordinate der Stand der Blutsäule aufgezeichnet wurde. (Siehe Abbildung 10.) Außerdem wurden eingehende Austauschversuche unternommen. Durchschnittlich zeigte sich, daß die Paralyse die stärkste Senkungsgeschwindigkeit aufwies, darauf folgte die Epilepsie, während die Katatonie nur um ein wenig gegen die Norm beschleunigt war. Diese Befunde besagen aber an sich garnichts, da sie vom momentanen körperlichen Zustand und dem Stadium der Krankheit sowie der Behandlung sehr stark abhängig sein können. So zeigte sich, daß im katatonischen Stupor höhere Werte vorhanden sind als nach seiner Lösung, daß ferner bei

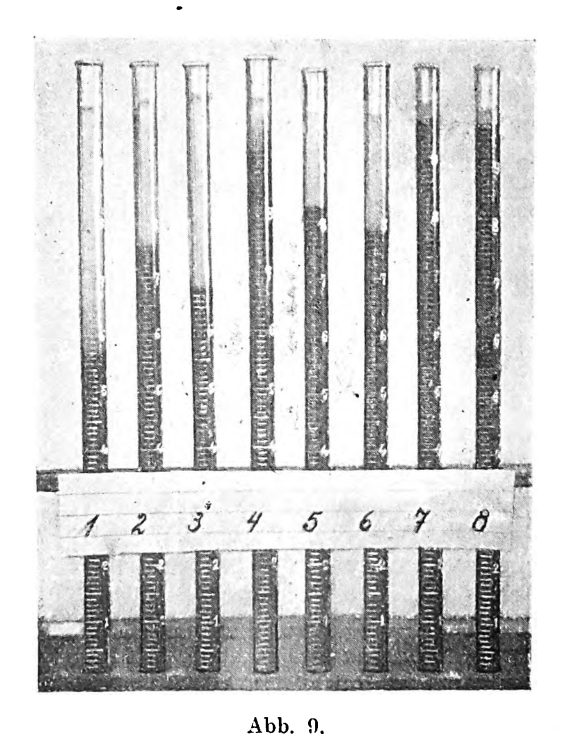



Abb. 9.
Röhrchen zur Bestimmung der Senkungsgeschwindigkeit.
7 ♂, 8 ♀ normal; 1—6 Paralysen.

der Epilepsie die Senkungsgeschwindigkeit im Anfall eine bedeutend höhere ist, als im freien Intervall. Auch bei der Paralyse ist die Höhe der Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit im innigen Zusammenhange mit dem körperlichen Allgemeinzustand und dem Stadium. Eine Verfolgung der Senkungsgeschwindigkeit während der Malariabehandlung hat gezeigt, daß dieses Phänomen meist während der Malariabehandlung besonders intensiv auftritt, nach derselben zuerst noch bestehen bleibt und dann bei Eintreten der Remission zurückgeht. Ist während der Remission noch eine hohe Senkungsgeschwindigkeit vorhanden, so ist dieses Phänomen als prognostisch ungünstig aufzufassen. L ö w e n b e r g drückt sich daher so aus, daß uns die Senkungs-

geschwindigkeit ein genaues Spiegelbild für das biologische Geschehen in den verschiedenen Stadien der Paralyse darbietet. Bezüglich der Dementia praecox gibt er folgende Einzelheiten an: Er fand 1. Schwerkranke mit hochgradiger Abmagerung und weitgehender psychischer Veränderung, die eine nur mäßige oder normale Senkungsgeschwindigkeit haben, 2. Kranke in befriedigendem Ernährungszustand, deren seelische Erkrankung über Monate oder Jahre hinaus wenig Abwechslung bietet und eventuell mit schwerer Verblödung endet, deren Senkungsgeschwindigkeit mäßig beschleunigt ist, 3. Stupuröse, die ein außerordentlich gleichmäßiges Verhalten der Senkungsgeschwindigkeit besitzen. Bezüglich der Ergebnisse der Austauschversuche sei auf die ausführliche Arbeit von Löwenberg hingewiesen. Nur noch ein Resultat unserer Arbeit sei erwähnt: Läßt man den Prozeß der Senkung der roten Blutkörperchen parallel im Eisschrank bei Zimmertemperatur und im Brutschrank vor sich gehen, so sieht man im allgemeinen mit steigender Temperatur eine Erhöhung der Senkungsgeschwindigkeit. Die Differenzen sind am geringsten beim Jugendirresein, höher bei der Epilepsie, am höchsten bei der Paralyse.

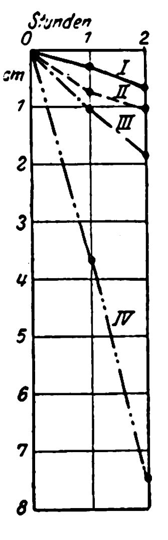



Abb. 10.
Kurven der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen.

I Normaler Mann.
II Normale Frau.
III Dementia praecox.
IV Paralyse.

Über das Wesen der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bestehen eine ganze Reihe von Vermutungen. Einige Autoren, so Bürker, haben auf die Größe der roten Blutkörperchen und den Hämoglobingehalt besonderen Wert nach dieser Richtung hin gelegt. Auch andere Autoren haben dem Volumen der roten Blutkörperchen große Bedeutung beigemessen. Die meisten Autoren aber stehen auf dem Standpunkt, daß die Senkungsgeschwindigkeit in erster Linie die Folge des Aufbaus, und zwar vor allem der physikalischen Eigenschaften des Plasmas ist. Nach Sachs und Oettingen handelt es sich hierbei um eine physikalische Zustandsänderung der gröber dispersen Globuline. Auch andere Autoren haben eine Fibrinogenvermehrung als Ursache angesehen. Ebenso nimmt Höber an, daß die Senkungsgeschwindigkeit der Reaktion parallel geht mit einer Steigerung der Labilität der Eiweißkörper des Plasma; daraus soll eine relative Entladung der normalerweise negativ geladenen roten Blutkörperchen sich ergeben. Auch unsere Austauschversuche haben gezeigt, daß die Ursache für die Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit in erster Linie im Plasma zu suchen ist, zum kleineren Teil auch bei den roten Blutkörperchen. Wuth diskutiert die Möglichkeit, daß die Oberflächenspannung erniedrigende Stoffe, die im Urin gefunden, als Stalagmone bezeichnet und als Eiweißspaltprodukte vom Charakter der Oxyproteinsäuren, Albumosen und Peptone angesehen worden sind, auch im Blute die Ursache der Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit darstellen könnten. Zusammenfassend wäre zu bemerken, daß es sich bei dem

Phänomen der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen um eine Erscheinung handelt, die uns einen Einblick in die Kolloidstabilität des Plasmas gewährt. Wir sind daher in der Lage, ein gutes Bild der sich im Plasma abspielenden biologischen Vorgänge zu erhalten; wenn wir deshalb auch in den meisten Fällen nicht in der Lage sind, diagnostische Aufschlüsse zu erhalten, so zeigen uns doch serienweise Untersuchungen an demselben Fall bedeutsame Anhaltspunkte für Prognostik, Pathogenese und biologische Beurteilung des ganzen Krankheitsverlaufes.

Um nun auf unspezifische biologische Veränderungen der Blutkörperchen einzugehen, so wäre zu bemerken, daß die Resistenzbestimmungen der roten Blutkörperchen, die bekanntlich mit hypotonischen Kochsalzlösungen vorgenommen werden, in der Psychiatrie so gut wie gar nicht gemacht worden sind. Ich selbst habe eine Reihe derartiger Untersuchungen vorgenommen, bin aber nicht zu einem abschließenden Resultat gekommen und halte gerade angesichts der heute herrschenden Probleme eine Fortführung solcher Untersuchungen an einem großen Material für notwendig und wichtig.

Über die Beeinflussung der Phagozytose durch Serum oder Liquor hat vor kurzem Plaut ausführliche Untersuchungen unternommen, die auch für die Psychiatrie von Wichtigkeit sind. Plaut bediente sich der Methode von Radsma, die mit kleinen Blutmengen arbeitet. Sie besteht ungefähr darin, daß zu einer Suspension gewaschener roter Blutkörperchen eine Reismehlsuspension hinzugefügt und nach verschieden langer Bebrütung die Phagozytose in der Weise abgelesen wird, daß man zu den Blutsuspensionen zuerst Essigsäure hinzusetzt, sie dann mehrere Stunden stehen läßt und dann erst Tropfen der Suspension auf den Objektträger bringt, färbt und dann 300—500 Leukozyten auf Phagozytose prüft. Plaut hat sich auch der Methode von Snapper bedient, die mit ungewaschenen Leukozyten arbeitet und bei der zu einem Tropfen Blut sofort Kochsalzlösung und Reis hinzugefügt werden; nach zwei Stunden wird das Resultat in der Zählkammer abgelesen, nachdem der Reis durch Zusatz von Lugolscher Lösung gefärbt worden ist. Die Ergebnisse Plauts waren: Menschliche Leukozyten phagozytieren Reis in aktivem Serum schnell und in großem Umfang, wobei gewaschene und ungewaschene Leukozyten keinen Unterschied zeigen; dagegen geht die Phagozytose im inaktivierten Serum verlangsamt vonstatten und erreicht geringere Endwerte als in aktivem Serum. In 0·85%iger Kochsalzlösung nehmen gewaschene menschliche Leukozyten Amylum nicht auf; ebenso verhalten sie sich in Normosallösung, dagegen phagozytieren ungewaschene Leukozyten in 0·85%iger Kochsalzlösung fast so intensiv wie in aktivem Serum. Die Phagozytose ist nur zu Beginn etwas verlangsamt, das endgültige Resultat stimmt meist überein. Die Phagozytose ungewaschener Leukozyten erreicht in 0·85%iger Kochsalzlösung höhere Werte als in inaktiviertem Serum. Im Liquor findet seitens gewaschener menschlicher Leukozyten keine Phagozytose statt; die Phagozytose unterbleibt sowohl in unerhitztem als in erhitztem (eine halbe Stunde auf 56 Grad) Liquor. Ungewaschene Leukozyten phagozytieren im Liquor erst nach längerer Exposition und dann auch nur zu einem geringen Prozentsatz. Im Vergleich zu der Phagozytose im Serum und in

0·85 %iger Kochsalzlösung ist die Phagozytose im Liquor stark abgeschwächt. Die Abschwächung der Phagozytose ungewaschener Leukozyten zeigt sich in unerhitztem Liquor ebenso wie in erhitztem. Zwischen primär eiweißarmen Liquores und solchen mit primär erhöhtem Eiweißgehalt (Liquores mit höherem Eiweißgehalt als $1^1/_2$ pro Mille wurden nicht untersucht) sind hinsichtlich der Phagozytosenwerte keine Unterschiede festzustellen. Aus einer Reihe von Versuchen wird gefolgert, daß der hemmende Einfluß des Liquors auf die Phagozytose nicht darauf beruht, daß die Leukozyten in dieser Flüssigkeit in besonderem Maße geschädigt werden.

Wir gehen nun zu einer Serumfunktion über, die zwar eine gewisse Spezifität besitzt, da sie sich gegen die Fermentwirkung des Trypsins wendet, aber in ihrem Wesen unspezifischer Natur ist. Bekanntlich vermag das tryptische Ferment gewisse Eiweißkörper, speziell das Kasein, zu spalten und zwar bei alkalischer Reaktion des Mediums. Jedes Serum vermag nun bis zu einem gewissen Grade die Wirkung des Trypsins zu hemmen; diese Funktion, die sich auch quantitativ darstellen läßt, nennt man die antitryptische Kraft des Serums.

Die Methode, die antitryptische Kraft des Serums festzustellen, ist in ihrer heutigen Form von Fuld und Groß begründet und von Bergmann in die klinische Serologie eingeführt worden. Neben Bergmann und Meyer haben Jakob, Becker, Pfeiffer und de Crinis an ihrer Vervollkommnung gearbeitet. Man geht so vor, daß man zuerst den Trypsintiter bestimmt, indem man zu ansteigenden Konzentrationen einer Trypsinlösung die gleiche Menge einer Kaseinlösung hinzusetzt und nach 30 Minuten durch Zusatz von 1%iger alkoholischer Essigsäurelösung nachzuweisen versucht, wieviel von dem Kasein noch unverdaut ist. Als Trypsintiter wird nun jene Menge bezeichnet, die als erste das Kasein vollständig verdaut hat. Es folgt nun als zweiter Versuch die Feststellung, welche Trypsinmenge nötig ist, um die gleiche Kaseinmenge bei Anwesenheit von 0·2 ccm einer 5%igen Lösung des Blutserums vollkommen zu verdauen. Man nennt dann jene Trypsinmenge, bei der trotz der hemmenden Wirkung des Serums die Verdauung vollkommen durchgeführt worden ist, den Neutralisationstiter. Jakob hat nun zur Berechnung des absoluten Index der antitryptischen Kraft die Formel aufgestellt: $\frac{(a_1-a)\ 100}{a}$, in der a den Trypsintiter, $a_1$ den Neutralisationstiter darstellt. Die kleine Modifikation, die hier Platz gegriffen hat, ist von St. Rosental eingeführt worden. Ich habe bei der Bestimmung der antitryptischen Kraft der Zerebrospinalflüssigkeit diese Formel etwas abgeändert, weil wir von der zehnfach höheren Liquormenge ausgehen mußten. Es sei gleich vorausgeschickt, daß nach der Meinung aller maßgebenden Biochemiker und Physiologen die Bestimmung der antitryptischen Kraft der Körperflüssigkeiten schwierig durchzuführen ist wegen der schlechten Beschaffenheit des Trypsins, wie wir erst seit der Kriegszeit bemerkt haben.

In die Psychiatrie wurde die Methode im Jahre 1909 von Jach eingeführt, der zu den Ergebnissen kam, daß sich bei der Mehrzahl der Geisteskranken eine Erhöhung des Antitrypsingehaltes des Blutserums findet, die bei Paralytikern besonders hoch ist. Im Jahre 1910 hat St. Rosental

speziell bei der Epilepsie das antitryptische Hemmungsvermögen des Serums untersucht, zumal Karl Meyer die Angaben Jachs bestritten hatte. Rosental fand bei allen Paralytikern eine deutliche Steigerung der antitryptischen Kraft; wechselnd verhielten sich die Werte bei der Arteriosklerose des Gehirns. Beim Alkoholismus war eine positive Reaktion nur zu beobachten, wenn eine organische Erkrankung hinzugekommen oder ein Delirium tremens aufgetreten war. Bezüglich der Epilepsie verfügte Rosental über 200 Befunde. Er fand ungefähr in der Hälfte der von Epileptikern herstammenden Sera eine Erhöhung der antitryptischen Kraft. Vor dem epileptischen Anfall bestand meist eine deutliche Vermehrung der antitryptischen Kraft, die nach dem Anfall in ganz niedere Werte überging und in der anfallsfreien Zeit sogar oft vollkommen normale Werte erreichte. Ich selbst habe in einer größeren Reihe von Fällen Blut und Liquor auf antitryptische Kraft untersucht. Vorausgegangen waren die Arbeiten von Schultz und Chiarolonga, die im Liquor nur geringe Hemmung gefunden hatten, während Müller und Kollaczek bei epidemischer und traumatischer Meningitis ein negatives Resultat erhielten, bei tuberkulöser dagegen ein stark positives. Ich fand im Blute eine Erhöhung bei Paralyse, Epilepsie und Dementia praecox, im Liquor ebenfalls bei diesen drei Krankheiten; es zeigte sich aber, daß der zellfreie Liquor bedeutend geringere Zahlen aufwies. Sehr eingehend haben im Jahre 1913 Pfeiffer und de Crinis dieses Gebiet bearbeitet. Ihre Technik schloß sich eng an die von St. Rosental an, sie untersuchten nicht nur ein sehr großes Material, sondern es ist ein besonderer Vorzug ihrer Arbeit, daß sie jeden Fall mehrmals untersuchten. Auf dem Gebiete der Epilepsie wurden 35 Fälle mit 107 Untersuchungen bearbeitet; es zeigte sich, daß die antitryptische Kraft hier sehr beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, ohne daß ein Anstieg regelmäßig von Anfällen gefolgt sein muß, doch beobachtet man kurz vor und kurz nach dem Anfall immer erhöhte Werte, die in der anfallsfreien Zeit absinken. Im epileptischen Dämmerzustand ist die antitryptische Kraft wesentlich erhöht; bei Verschlimmerung des Krankheitsbildes tritt eine Steigerung auf, bei Rückkehr zur Norm ein Abfall. Ferner wurden 55 Fälle von Dementia praecox mit 139 Untersuchungen bearbeitet. Eine Erhöhung der antitryptischen Kraft war hier die Regel; ein gewisser Parallelismus zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Höhe des antitryptischen Titers war unverkennbar, und zwar so, daß bei Remissionen ein Fallen, bei Verschlimmerungen ein Steigen der antitryptischen Kraft zu beobachten war. Bei Amentia zeigte sich dasselbe Bild wie beim Jugendirresein. Ferner bearbeiteten die Autoren 14 Fälle von einfachem chronischem Alkoholismus ohne akute Erscheinungen mit 25 Untersuchungen, und 15 Fälle von akuten Alkoholpsychosen mit 36 Untersuchungen. Es fanden sich im allgemeinen nur leicht übernormale Zahlen, doch boten das Alkoholdelir und der alkoholische Dämmerzustand stark gesteigerte Werte, die mit dem Abklingen der Erscheinungen ebenfalls abfielen. Bezüglich der Lues des Z. N. S. lagen 48 Fälle mit 119 Untersuchungen vor, darunter waren aber nur 3 Fälle von Tabes und ein Fall von Gehirnsyphilis mit zusammen 8 Untersuchungen, alles andere waren Paralysen. Die Autoren machen daher auch nur bezüglich dieser Krankheit Feststellungen; sie fanden also bei der Paralyse in allen klinisch ausgesprochenen

Fällen stark erhöhte Titerwerte; die Werte sind aber hier konstanter, wenn auch Remissionen mit einem Rückgang, Verschlimmerungen mit einer Zunahme der Hemmungswerte verbunden waren. Erhöhte Werte fanden sich auch bei der Arteriosklerose, ferner bei Neurosen mit Schilddrüsenerkrankung und bei Chorea. Dagegen zeigten die Fälle von chronischer Paranoia, jene von Melancholie, Imbezillität, Neurasthenie und Hysterie fast immer normale Werte. Bolten hat die diagnostische Bedeutung der Feststellung dieses antitryptischen Indexes ganz besonders in den Vordergrund gestellt. Wir geben daher die Zusammenfassung seiner Arbeit im Wortlaut wieder:

„Bei funktionellen Neurosen (Hysterie, Neurasthenie, Affektepilepsie) (Bratz) usw. ist der Antitrypsintiter immer normal. Bei allen möglichen organischen Psychosen (organische Epilepsie, alle möglichen Formen der Demenz) und bei allen progressiven organischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems finden wir eine mehr oder weniger bedeutende Vermehrung der Blutantitrypsine. Dadurch ist diese Methode ein sehr brauchbares differentielldiagnostisches Hilfsmittel zwischen Hysterie und Dementia praecox, zwischen dieser letzteren und der manisch-depressiven Psychose usw.

Bei der organischen (zerebralen) Epilepsie finden wir in der Regel eine deutliche Vermehrung der Blutantitrypsine; nur unmittelbar nach einem Anfall sinkt der Titer bis an oder bis dicht an die Norm, um danach wieder langsam zu steigen. Bei der zerebralen Epilepsie wird denn auch niemals ein fortdauernd normaler Antitrypsintiter angetroffen.

Bei genuiner Epilepsie wird, wofern noch keine deutliche Demenz vorhanden ist, keine Vermehrung der Blutantitrypsine gefunden, weder im interparoxysmalen Stadium, noch unmittelbar vor oder auch während des Anfalls. Ist einmal eine sekundäre Demenz aufgetreten, dann ist mit dieser Methode nicht mehr herauszubekommen, ob die genuine oder die zerebrale Epilepsie im Spiel ist."

Auffallenderweise hat Wuth, der mit der Methode von Kaemmerer arbeitete, bei den verschiedenen Psychosen im Gegensatz zu allen Autoren, bis auf Körtke, keinerlei zur Differentialdiagnose verwendbaren charakteristischen Unterschiede im Verhalten der antitryptischen Kraft des Serums gefunden.

Über das Wesen der antitryptischen Serumwirkung besteht eine große Literatur, ohne daß bis heute diese Frage vollkommen geklärt ist. Nachdem man ursprünglich die Ursache der antitryptischen Kraft in den Leukozyten der Körperflüssigkeiten gegeben sah, mußte man von dieser Ansicht deswegen zurücktreten, weil auch eine starke Erhöhung der antitryptischen Kraft bei Erkrankungen nachgewiesen war, die mit Leukopenie einhergingen. Pick und Przibram stellten die Ätherlöslichkeit der antitryptischen Hemmungskörper fest und auf Grund dieser und anderer Untersuchungen war man geneigt, das Antitrypsin als eine Lipoideiweißverbindung aufzufassen. Trotzdem nun eine Reihe von Autoren auf Grund verschiedener Überlegungen, besonders auch der Immunisierung beim Tier nach Injektion von Pankreaspräparaten, an der Ansicht festhielten, daß es sich bei der antitryptischen Serumwirkung um echte Antifermente handelt, standen doch die meisten Autoren auf dem Standpunkte, daß es sich bei der erwähnten Serumfunktion um Lipoide oder

Eiweißabbauprodukte handelt. Oppenheimer meint, daß es eine große Menge von meist kolloiden Stoffen gibt, welche die Trypsinwirkung durch nichtspezifische Einflüsse hemmen, ohne jedoch ein spezifisches Antiferment zu sein. Die Lipoidtheorie wurde dann von neuem aktuell, als Jobling beobachten konnte, daß die antitryptische Kraft des Serums schwindet, wenn letzteres mit Chloroform vorbehandelt wird. Es gelang dann weiter Jobling und Petersen, durch Verseifung des Chloroformextraktes aus dem Blutserum die antitryptische Wirkung wiederherzustellen. Dadurch schien bewiesen, daß es sich bei den Körpern, die die antitryptische Wirkung hervorrufen, um Lipoidfettsäurereste handelt. De Crinis weist darauf hin, daß die Sera nach der Vorbehandlung mit Chloroform oder Äther stark toxische Eigenschaften gewinnen, wodurch die biologische Bedeutung der antitryptischen Körper besonders erhellt wird. Dieser Autor konnte auch die Befunde von Jobling bestätigen, und die Abhängigkeit des antitryptischen Verhaltens vom Lipoidgehalt speziell vom Gehalt an Cholesterin nachweisen.

Aus obigen Auseinandersetzungen ergibt sich, daß der Bestimmung der antitryptischen Kraft im Blute nicht nur ein großer praktischer Wert innewohnt, sondern daß auch die Verfolgung des biologisch-pathologischen Geschehens durch derartige Untersuchungen erleichtert wird.

## 2. Allgemeine Fragestellungen von theoretischer oder praktischer Bedeutung.

### a) Beeinflussung des humoralen Befundes durch interkurrente körperliche Erkrankungen oder Medikationen.

Sowohl der Kliniker, der für serologische Untersuchungen Interesse hat, wie auch der Untersucher selbst, müssen sich stets die Frage vorlegen, ob irgend welche Ergebnisse dieses Gebietes nicht durch Erkrankungen oder Medikationen in ihrem Ausfall beeinflußt werden. Es sei daher gestattet, an dieser Stelle einiges über diese nicht unwichtige Frage zu sagen.

Beginnen wir mit den Immuntiätsreaktionen, so ist bekannt, daß die Wa. R. sowohl durch interkurrente Erkrankungen wie auch durch Medikamente beeinflußt werden kann. C. Lange hat sich vor kurzem ausführlich mit diesem Gebiet beschäftigt und besonders darauf hingewiesen, wie der Ausfall der Wa. R. zu bewerten ist, wenn es zu einer Verwässerung oder zu einer Eindickung des Blutes kommt. Bei dem hier in Frage kommenden psychiatrischen Material kommen aber die von Lange erwähnten Fälle selten vor. Immerhin wäre zu erwähnen, daß beim Ikterus zwar keine positiven Reaktionen gesehen werden, daß aber die Neigung zu Selbsthemmung stärker ist. Bei Scharlach kann vorübergehend eine positive Reaktion ohne Lues vorhanden sein, viel seltener ist dies bei Tuberkulose und Lungenentzündung der Fall. Bezüglich der Tumoren wird wohl heute allgemein angenommen, daß die Ansichten von Weil und Braun vom Vorkommen unspezifischer Reaktionen nicht zu Recht bestehen. Bei Malaria ist positive Wa. R. beschrieben worden, ebenso beim Fleckfieber und bei Lepra. Bezüglich der Grippe dürfte wohl anzunehmen sein, daß eine positive Wa. R. ohne Lues nicht vorkommt. Dagegen ist bekannt,

daß in den Anfangsstadien des weichen Schankers eine schwache positive Wa. R. vorkommen kann. Nach Boas ist ferner zu berücksichtigen, daß im Fieber und in der Agonie eine positive Wa. R. negativ werden kann.

Bezüglich der medikamentösen Beeinflussung der Wa. R. wäre zu erwähnen, daß Craig und Nichols, ferner Hough, gefunden haben, daß eine positive Wa. R. nach Alkoholeingabe abgeschwächt werden kann. Fuchs glaubte zeigen zu können, daß die Verabreichung von Paraldehyd ebenfalls geeignet ist, eine positive Wa. R. abzuschwächen. Maaß hat sich eingehend mit diesem Gebiete befaßt und gefunden, daß bei qantitativer Untersuchung 10 Sera von 24 eine Abschwächung der Wa. R. infolge des Gebrauchs von Paraldehyd und Amylenhydrat darboten. Diese Abschwächung war in der Mehrzahl der Fälle so gering, daß sie praktisch eine nur unwesentliche Rolle spielt; sie dauerte auch meist nur kurze Zeit, lediglich in einem Falle 14 Tage. Dabei schien die Wirkung des Amylenhydrates etwas stärker zu sein, als die des Paraldehyds. Die Sera von Syphilitikern waren etwas leichter zu beeinflussen, als jene von Paralytikern. Maaß nimmt an, daß der Erscheinung eine größere praktische Bedeutung nicht zukomme.

Bezüglich der Einwirkung der Narkose auf die Wa. R. sind die Ansichten geteilt; während Wolfsohn unter 50 Fällen elfmal eine positive Reaktion gesehen hat, Ergebnisse, die von Reicher, Bruck und Stern, Boas und Petersen bestätigt worden sind, sah Sonntag unter 100 Fällen niemals eine positive Wa. R.

Über die Beeinflussung der Hormone durch die erwähnten Faktoren ist nichts bekannt.

Die A. R. ist ebenfalls nach dieser Richtung hin wenig studiert worden, doch ist es gefunden worden, daß speziell bei fieberhaften Erkrankungen die Menge der dialysablen Stoffe im Serum sich vermehrt, wodurch die Ablesung erschwert wird. Von verschiedenen Autoren ist ferner das Versagen der Fermentreaktion bei kachektischen Zuständen, nach epileptischen und eklamptischen Anfällen beschrieben worden.

Daß sich der Gehalt des Blutes an nicht organspezifischen Fermenten bei interkurrenten Erkrankungen verändern kann, ist aus der inneren Medizin bekannt.

Erwähnt muß ferner werden, die Beeinflussung des weißen Blutbildes durch orale und parentale Aufnahme von Stoffen sowie durch seelische und körperliche Reize, die ja gerade in der jüngsten Zeit besonders studiert worden sind. Ferner kann auch das Liquorzellbild durch Infektionskrankheiten und Stoffwechselkrankheiten verändert sein. Auch die physikalischen Phänomene der Körperflüssigkeiten können durch interkurrente Erkrankungen verändert sein, der Chemismus des Blutes durch Stoffwechselkrankheiten, jener des Liquors durch entzündliche Prozesse oder Stoffwechselkrankheiten. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist, wie Löwenberg gezeigt hat, bei manchen psychischen Erkrankungen stark abhängig vom Ernährungszustand, ferner ist bekannt, daß fieberhafte Erkrankungen die Senkungsgeschwindigkeit sehr beeinflussen. Ebenso wird die antitryptische Kraft des Serums durch interkurrente Erkrankungen stark verändert. Über medikamentöse Beeinflussung der genannten Phänomene ist wenig bekannt.



Aus obigem ergibt sich immerhin, daß bei der Beurteilung serologischer Befunde auf interkurrente Erkrankung, in selteneren Fällen auch auf die Medikation Rücksicht genommen werden muß.

## b) Beziehungen zwischen Blut und Liquor.

Die Frage, was im Liquor als endogen und was als exogen zu betrachten ist, ist seit längeren Jahren von vielen Seiten bearbeitet worden. Dies ist auch verständlich, denn das Problem der Beziehungen zwischen Liquor und Z. N. S. einerseits, andererseits zwischen Blut und Liquor, ist von großem theoretischen und praktischen Interesse. Denn nicht nur die Bewertung der Liquorbefunde ist von der Beantwortung dieser Frage abhängig, auch für die Physiologie des Liquors und für die Pathogenese gewisser Erkrankungen des Z. N. S. spielt sie eine große Rolle. In diesem Kapitel soll nur die Frage der Beziehungen zwischen Blut und Liquor besprochen werden. Man versuchte diesem Problem auf verschiedenen Wegen näher zu kommen: Erstens durch Vergleich des Aufbaues des Blutes und Liquors im normalen Zustande, dann durch die Feststellung des Übertrittes gewisser pathologischer im Blut befindlicher Stoffe in den Liquor, schließlich durch die Einverleibung von chemisch oder immunbiologisch charakterisierten Stoffen in verschiedener Form und Untersuchung des Liquors auf den Übertritt dieser Stoffe, wobei der normale wie pathologische menschliche Organismus herangezogen und auch das Tierexperiment berücksichtigt werden mußte.

Man hat ursprünglich das Problem vor allem von der negativen Seite her gesehen, indem man feststellte, daß eine ganze Reihe von Stoffen, die im Blute normalerweise und ständig vorhanden sind, im Liquor fehlen; man hat daher seit Paul Ehrlich von der „Barrière" der Meningen gesprochen, durch die es ermöglicht sein soll, daß eine Reihe von Stoffen schon normalerweise vor dem Übertritt in den Liquor zurückgehalten werden, die aber auch im pathologischen Zustand funktioniert und es auch verhindert, daß selbst im Zustande der schwersten Entzündung der Meningen der Liquor auch nur annähernd den Aufbau des Blutes annimmt. Neuerdings hat L. Stern sich besonders mit diesem Gebiet beschäftigt und er hat den Ausdruck „Barrière hémato-encephalique" geprägt.

Da wir heute wissen — und dies ist durch die Untersuchungen der Histologen, Physiologen und Chirurgen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit dargelegt worden —, daß der Plexus chorioideus der Haupt- — und wahrscheinlich einzige — Entstehungsort des normalen Liquor cerebrospinalis ist, so müssen wir in ihm jene Barrière zwischen Blut- und Liquorsystem sehen. Man hat dann ferner von der Permeabilität der Meningen gesprochen, ein Begriff, der eigentlich aus der Pathologie stammt und anzeigen soll, daß bei bestimmten Erkrankungen andere Stoffe in den Liquor übertreten können, als im normalen Zustande. Wir können aber natürlich auch normalerweise von einer Permeabilität der Meningen sprechen, weil der Übergang verschiedener Stoffe aus dem Blut in den Liquor auch hier different ist, Unterschiede bei verschiedenen Menschen zeigt und experimentell beeinflußbar ist. Nach dem oben Gesagten werden wir im normalen Zustande nur den Plexus

chorioideus als Sitz der „Permeabilität der Meningen" anzusehen haben. Die Zusammensetzung des normalen Liquors ist daher eine Folge einerseits davon, daß der Plexus befähigt ist, eine Reihe von Stoffen aus dem Blute zurückzuhalten, andererseits in der Form einer Art von Sekretion neue Körper zu bilden. Wir wollen uns aber von diesen die Physiologie des Liquors betreffenden Fragen jetzt abwenden und die Permeabilität beim normalen Z. N. S. und normalen Meningen besprechen. Bei Eingabe von Jod konnte der Übergang in den Liquor von Sicard, Lewandowsky, Magelhaes, v. Jaksch, Rotky, Widal, bei Menschen nicht festgestellt werden. Auch Brom tritt in normalem Zustande nicht über, Blei wurde im Liquor nie nachgewiesen, Alkohol tritt schnell in die Zerebrospinalflüssigkeit über und kann sich hier auch längere Zeit vorfinden, als im Blute (Schottmüller und Schumm, Schumm und Fleischmann). Azeton wurde nur bei Diabetikern mit Azetonurie gefunden (Bousquet und Derrien, Souques und Aynaud). Dagegen konnten Salizylsäure, Pyramidon und Diuretin nie im Liquor aufgefunden werden. Urotropin erscheint schnell in der Zerebrospinalflüssigkeit, besonders nach subkutaner Darreichung. Gallenfarbstoff wurde von den meisten Forschern im Liquor nicht nachgewiesen, nur Gilbert und Castaigne fanden ihn dreimal unter 18 Fällen von Ikterus. Methylenblau wurde nie beobachtet, bis auf einen Fall von Urämie, den Castaigne beschreibt. Uranin konnte ich in der Stärke von $^1/_{2000000}$ im Liquor nachweisen, Äther und Chloroform gehen sehr schnell in die Zerebrospinalflüssigkeit über[22]).

Von großer Wichtigkeit für die Frage des Überganges von Stoffen in den normalen Liquor ist auch der Tierversuch; es muß aber hierzu betont werden, daß sich der Tierversuch nur mit großer Vorsicht für die Verhältnisse beim Menschen verwerten läßt. Kleine Tiere, wie Maus, Meerschweinchen und auch das Kaninchen, sollen womöglich ganz ausscheiden, weil die anatomischen und physikalischen Bedingungen im Lumbalsack ganz andere sind, als beim Menschen, vor allem aber deswegen, weil es bei diesen, ja selbst bei größeren Tieren, z. B. beim Hunde, nur sehr schwer gelingt, ein vollkommen blutfreies Punktat zu erhalten. Ist aber einmal eine Liquorportion blutig tingiert, dann dürfen auch die anderen nur dann zu exakten biologischen und fermentchemischen Untersuchungen herangezogen werden, wenn in ihnen der mikroskopische Befund in bezug auf rote Blutkörperchen und die Benzidinreaktion vollkommen negativ sind. Es sind daher jene Ergebnisse des Tierversuches, die von den Befunden beim Menschen abweichen, nur mit größter Vorsicht zu verwerten. Außerdem muß genau auf die quantitativen Verhältnisse und die Arten der Einführung des Stoffes Rücksicht genommen werden. So kommt es, daß im Gegensatz zu den Befunden beim Menschen Cavazzani beim

---

[22]) Keller (Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 80, 95, 1923) hat das Verhalten des Spinalliquors nach intravenöser hypertonischer Traubenzuckerinjektion (zirka 280 ccm 25%iger Dextrose) untersucht und daraus den Schluß gezogen, daß „die Zerebrospinalflüssigkeit von der Blutbahn nicht einfach durch die Endothelien der Kapillarwand abgetrennt sein (kann), sonst ist das refraktäre osmotische Verhalten des Liquors nicht zu verstehen, sondern es muß die Zerebrospinalflüssigkeit als das Endglied der Reihe Blutplasma — perivaskulise Hirnflüssigkeit — Zerebrospinalflüssigkeit aufgefaßt werden."

Hund den Übergang von Jod nach Injektion in das Peritoneum, Livon und Bernard bei demselben Tiere Salizylsäure nach Darreichung per os und in die Vene im Liquor feststellen konnten. Bezüglich des Chloroforms und des Urotropins bestehen ähnliche Verhältnisse wie beim Menschen; das gleiche gilt für den Uranin, ferner für das Trypaflavin und das Toluidin (Sicard, Crowe, Kafka, Lenz, Bouffard). Die interessanten Versuche von L. Stern, der eine große Reihe von chemischen Stoffen bei verschiedenen Tieren in bezug auf ihren Übergang in den Liquor untersucht hat, seien hier nicht erwähnt, weil den Tieren vorher beide Nieren entfernt worden waren, die Bedingungen des Überganges also noch wesentlich kompliziert wurden. Aus den gleichen Gründen seien auch die vielfachen Versuche, immunbiologische Stoffe beim Tiere in bezug auf ihren Übergang in den Liquor zu prüfen nicht erwähnt.

Unter pathologischen Verhältnissen nun, wenn also eine Erkrankung des Z. N. S. oder seiner Häute vorliegt, sind die Verhältnisse ganz andere. Infolge der Erkankung der Meningen ist natürlich die Permeabilität der erkrankten Meningealgefäße verändert und erhöht, sodaß in solchen Fällen im Gegensatz zum Normalen von einer Permeabilität des Plexus und der Meningen gesprochen werden muß. Der Aufbau des Liquors hängt dann davon ab, wie groß die lokalen Krankheitsprozesse sind und auf welche Weise und wie stark die Erkrankung der Meningen den Übergang der Stoffe aus dem Blute in den Liquor beeinflußt. Es wurden daher schon frühzeitig Untersuchungen unternommen, um die Permeabilitätsverhältnisse bei verschiedenen Erkrankungen festzustellen, und zwar in der Weise, daß Blut und Liquor parallel auf verschiedene Stoffe untersucht wurden und dann in der Form, daß chemische und immunbiologische Stoffe eingeführt und im Liquor nach ihnen gesucht wurde. In erster Linie wurde daraufhin die akute infektiöse Meningitis untersucht. Mestrezat konnte den vermehrten Übertritt von Nitraten in den Liquor nachweisen und glaubte sogar, diese Erscheinung differentialdiagnostisch verwerten zu können. Auch der Übergang von Jod, der normalerweise nicht vorkommt, wurde von verschiedenen Untersuchern für die Meningitis festgestellt. Ferner konnten Weil und Kafka und nach ihnen besonders G. Salus, Schleißner u. a. den Übergang von hämolytischem Komplement aus dem Blut in den Liquor bei dieser Erkrankung nachweisen. Tritt eine akute infektiöse Meningitis bei einem Syphilitiker auf, dessen Wa. R. im Blute positiv ist, dann konnten eine Reihe von Untersuchern den Übergang von Wassermann-Reaginen nach dem Auftreten der infektiösen Meningitis feststellen.

Auch für die Paralyse besteht eine große Reihe derartiger Untersuchungen. Kafka konnte einen erhöhten Übergang von Uranin feststellen, ferner wiesen Weil und Kafka nach, daß bei der Paralyse in fast 90% der Fälle der hämolytische Normalambozeptor gegen Hammelblutkörperchen selten auf das Komplement aus dem Blut in den Liquor übergeht. Zaloziecki hat behauptet, daß dieses Phänomen in engem Zusammenhang steht mit der Vermehrung des Eiweißgehaltes und daher für alle Krankheiten angenommen werden müsse, die mit einer Vermehrung des Eiweiß im Liquor einhergehen; diese Ansicht ist aber von allen Nachuntersuchern bestritten worden. Ein-

gehende Untersuchungen sind bei der Paralyse nach dieser Richtung hin von Bieling und Weichbrodt unternommen worden. Sie fanden, daß Eukupin beim Paralytiker stärker in den Liquor übergeht, als bei der Katatonie. Sie injizierten ferner einer Paralytikerin eine abgetötete Aufschwemmung von Proteus X 19, konnten aber trotz hohen Serumtiters die Agglutinine im Liquor nicht auffinden. Wurde aber auf die Paralyse noch eine akute Infektionskrankheit aufgepfropft, indem die vorher mit X 19 Geimpften nachher noch Injektionen von Rekurrens erhielten, so trat der Übergang von Agglutininen auf X 19 in den Liquor prompt ein, wenn die Rekurrensinfektion angegangen und sich Fieberanfälle eingestellt hatten. Bieling und Weichbrodt folgerten aus ihren Versuchen, daß die chronischen pathologisch-anatomischen Veränderungen des Paralytikergehirns nicht imstande sind, die normale Schranke zwischen Serum und Liquor aufzuheben, ferner daß der Gehalt des Liquors an im Blute vorhandenen Immunkörpern nicht abhängig von seinem Eiweißgehalt ist. Ich hatte früher schon bei Versuchen Paralytiker mit abgetöteten Cholerafibrionen gefunden, daß Agglutinine im Liquor nicht nachzuweisen waren.

Bevor wir unsere Erfahrungen bezüglich der meningealen Permeabilität zusammenfassen, seien noch die nicht paralytischen, auf Lues beruhenden Erkrankungen des Z. N. S. nach dieser Richtung hin besprochen. Hier bestehen relativ wenige besondere Untersuchungen, Gärtner hat Kranke aus den verschiedensten Stadien der Syphilis mit normalem und pathologischem Liquor mit Typhusvakzine geimpft und dadurch im Serum auch einen zum Teil relativ hohen Agglutinationstiter erzielt. Im Liquor wiesen alle Fälle einen negativen Befund auf, bis auf einen Fall von Tabesparalyse, der bei 1 : 1 fraglich reagierte. Ferner ist es bekannt, daß nur in den frisch entzündlichen Stadien der Lues mit oder ohne Gehirnveränderungen Komplement und Normalambozeptor im Liquor vorhanden sind, die beide mit dem Chronischwerden oder Abklingen der frisch entzündlichen Erscheinungen aus dem Liquor verschwinden. Ich hatte Gelegenheit, einen Fall von tuberkulöser Meningitis bei einem Syphilitiker zu beobachten. Die Wa. R. im Blute war ++ bis +++; im Liquor waren $^{132}/_{3}$ Zellen im ccm, Phase I +, Weichbrodt +, Wa. R. bis 1·0 negativ, Mastixreaktion: Meningitiskurve. Trotz der deutlichen positiven Wa. R. und trotz der deutlich entzündlichen Liquorerscheinungen, wie wir sie sehr häufig in dieser Form bei den syphilitischen Erkrankungen des Z. N. S. sehen, gingen doch die Wassermann-Reagine nicht in den Liquor über.

Wir müssen also annehmen, daß bei der akuten Meningitis nicht nur die stärkste Filtration aus dem Blut in den Liquor stattfindet, sondern vor allem, daß die Filterporen hier am gröbsten sind, sodaß Körper wie die Fibringlobuline, die bekanntlich unter den Eiweißkörpern am gröbsten dispers sind, noch hindurchgehen. Den zweiten Grad der Permeabilität bietet wohl die Paralyse, für die charakteristisch der Übergang der Euglobuline und der Normalambozeptoren ist. Aber schon die Wassermannreagine dürften bei dieser Erkrankung nur zum geringsten Teil aus dem Blut in den Liquor übergehen und vor allem lokal produziert werden. Für die chronischen Formen der Gehirnsyphilis ist aber ein Übergang der Wassermannreagine nicht anzunehmen, zumal nicht einmal Normalambozeptoren bei dieser Erkrankung im Liquor aufzufinden sind und der obengenannte Fall ja auch einen neuen Beweis bietet.

Es ist daher nicht zu verstehen, wieso C. Lange neuerdings zu der Annahme kommt, daß der Wa. R. kaum lokaldiagnostische Bedeutung zukomme, da die Reagine aus dem Blut stamme. Gegen diese Annahme spricht auch der Umstand, daß in jedem Stadium der Syphilis einer positiven Wa. R. des Liquors eine negative des Blutes gegenüber stehen kann, und daß oft unter der Behandlung die Wa. R. des Blutes bereits negativ wird, während jene im Liquor bei 0·2 noch stark positiv ist.

Wenn ich also abschließend betonen muß, daß wir heute noch nicht in der Lage sind, für jede Liquorveränderung genau angeben zu können, ob sie endogener oder exogener Natur ist, so gestattet doch ein Vergleich der wichtigsten Liquorreaktionen uns genügend klare Aufschlüsse zur Beurteilung, wie weit wir aus einem krankhaften Liquorbefund lokaldiagnostische Schlüsse zu ziehen berechtigt sind.

### c) Liquor in verschiedenen Höhen.

Als die ersten Befunde der Rückenmarksflüssigkeit bei Erkrankungen des Z. N. S. bekannt wurden, war man der Meinung, daß diese Veränderungen den ganzen Liquor betreffen. Eine Erschütterung dieser Ansichten brachten im Jahre 1906 Untersuchungen von O. Fischer, die feststellten, daß die zytologische Formel des Liquors quantitativ und qualitativ mit der Infiltration der an der Stelle der Lumbalpunktion gelegenen Meningealpartien übereinstimme. Da zur Zählung der Liquorzellen immer die ersten Tropfen verwendet worden waren, da man außerdem annehmen mußte, daß auch in den übrigen Meningealpartien eine ähnliche Übereinstimmung herrsche, schien zum ersten Male die Annahme nähergerückt, daß der Liquor in verschiedenen Höhen einen differenten Aufbau besitze. Eine Bestätigung brachten im Jahre 1908 die Untersuchungen von Neu und Herrmann, die die Reaktionen mit verschiedenen Liquorportionen vornahmen. Es zeigten sich Differenzen, die aber hier nicht angeführt werden können, weil die Verfasser bei der Lumbalpunktion auch Halsstauung vornahmen. Die ersten brauchbaren Ergebnisse teilte F. K. Walter im Jahre 1908 mit. Er untersuchte den Gesamteiweißgehalt und die Zellmenge der Lumbalflüssigkeit mit verschiedenen Portionen. 15 von 20 Fällen boten eine deutliche Übereinstimmung, bei 2 weiteren Fällen waren die Differenzen so gering, daß sie noch unter der Grenze der Fehlerquellen lagen. Dies galt aber nur bezüglich des Gesamteiweißes. In bezug auf die Zellen zeigten sich Unterschiede in 16 von 22 Fällen, die jedoch meist sehr geringfügig waren; vorwiegend war die Zellmenge der tieferen Partie größer. Ich habe in den Jahren 1911 und 1912 ähnliche Versuche gemacht, wobei aber der Liquor nach drei Richtungen hin, nämlich zytologisch, chemisch und biologisch untersucht wurde. In bezug auf den Zellgehalt fanden sich zweimal unter neun Fällen bemerkenswerte Unterschiede, wobei sich die höheren Zellwerte in den unteren Partien fanden; bezüglich der Phase I bestand nur einmal eine Differenz, die aber entgegengesetzt dem Verhalten der Zellen in den höheren Partien stärker war. Die Wa. R. und die Hämolysinreaktion boten keine Differenzen.

Die portionsweise Untersuchung der Lumbalflüssigkeit haben in neuester Zeit wieder Weinberg und Weigeldt in den Vordergrund des Inter-

esses gerückt. Sie betonten besonders die Verschiedenheiten im Zellgehalt, wobei sie auch konstatieren konnten, daß die ersten Portionen am zellreichsten waren, doch konnten sie auch das umgekehrte Verhältnis feststellen. Weinberg fand auch Differenzen im Gesamteiweißgehalt, ja in einem Fall sogar solche der Wa. R. Weigeldt zog aus seinen Ergebnissen die Konsequenz, daß man in der Praxis stets die Zellzahl in der Anfangs- und Endportion der Lumbalflüssigkeit zählen müsse; er nahm auch an, daß der portionsweisen Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit eine große Bedeutung zukomme zur Feststellung des Sitzes eines pathologischen Prozesses. Als maßgebend für die Zell- und Eiweißverteilung im krankhaften Liquor sah er die Art und Lokalisation des pathologischen Prozesses, die Zellsedimentierung, die Liquorbewegungen und ihre Verhinderung an.

Matzdorff und Loebell haben diesem Gebiete eingehende Untersuchungen gewidmet, wobei sie besonders die eventuellen Fehlerquellen der Technik berücksichtigt haben. Bei Zellwerten unter $^{20}/_{3}$ sahen sie keine nennenswerten Differenzen in verschiedenen Höhen. Bei höheren Zellzahlen konnten sie Unterschiede in bezug auf den Eiweißgehalt und die Wa. R. des Liquors in verschiedenen Portionen nicht feststellen. Bezüglich der Zellwerte dieser Fälle berichten die Autoren, daß sie in 20 von 44 Fällen Differenzen im Zellgehalt gefunden haben, die größer als die Fehlerquellen der Methode waren. Da sich die höheren Werte teils in der ersten, teils in den späteren Portionen fanden, sprechen nach der Ansicht von Matzdorff und Loebell einige Fälle für Zellanhäufung in der Gegend des Herdes, andere für Sedimentierung. Für das Entstehen dieser Erscheinung geben die Autoren folgende Formel:

$$\frac{\text{Senkungsgeschwindigkeit der Zellen}}{\text{Schnelligkeit der Zellbildung}} \times \frac{\text{Zellresistenz}}{\text{Zellgiftigkeit des Liquors}} = x$$

Wenn x kleiner ist als a (Größe, die der gleichmäßigen Liquorzusammensetzung entspricht), so findet man Zellanhäufung am Orte der Entstehung; ist x größer als a, so zeigt sich Sedimentierung. Zu dieser Formel ist zu bemerken, daß der zweite Teil des linken Formelabschnittes anfechtbar ist, da ich in meinen Untersuchungen bewiesen habe, daß eine Zellgiftigkeit des Liquors nicht nachweisbar ist, sondern daß das schnelle Zugrundegehen der Zellen nur eine Folge ihrer Labilität ist, denn es findet auch in physiologischer Kochsalzlösung statt. Dagegen spielen bei dem Zustandekommen der oben erwähnten Erscheinungen, wie schon Weigeldt hervorhebt, noch eine Rolle die Liquorbewegungen, sowie die Bewegungen des Individuums selbst. Pette hat bei seinem Material keine ins Gewicht fallenden Differenzen in bezug auf die Liquorbefunde der verschiedenen Portionen gesehen. Wir selbst haben neuerdings wieder eine größere Reihe von portionsweisen Untersuchungen der Lumbalflüssigkeit ausgeführt und sind zu folgenden Ergebnissen gekommen:

Zellwerte gleich in 30%<br>
Zellwerte fast gleich in 38% } praktisch gleich in 68%.<br>
Zellwerte in der ersten Portion höher in 15%.<br>
Zellwerte in den letzten Portionen höher in 7·5%.<br>
Phase I geringe Differenzen in 2%.<br>
Biologische und Kolloidreaktionen keine Differenzen.

In jüngster Zeit hat Jacobi die Lumbalflüssigkeit portionsweise mit dem Interferometer untersucht und Konzentrationsunterschiede in verschiedener Höhe feststellen können. Matzdorff konnte in meinem Laboratorium Jacobis Befunde nicht in vollem Umfange bestätigen.

Wir können die Unterschiede, die sich bei der Untersuchung verschiedener Portionen der Lumbalflüssigkeit zeigen, am besten in folgender Weise erklären. Man kann sich die Flüssigkeitssäule, die sich im Subarachnoidealraum des Rückenmarks befindet, unter normalen Verhältnissen unter ähnlichen Bedingungen vorstellen, wie sie in einem Glasrohr vorhanden sind, das oben seine Zuleitung und unten seine Ableitung hat, durch das der Flüssigkeitsstrom ganz langsam hindurchdringt und das durch irgend eine mechanische Vorrichtung rhythmisch geschüttelt und außerdem zeitweise in verschiedene Lagen gebracht und bewegt wird; denn der normale Liquor wird vom Plexus sezerniert und vorwiegend von den Lymphscheiden der unteren Rückenmarkswurzeln resorbiert, er zirkuliert also langsam von oben nach unten und wird rhythmisch durch die pulsatorischen und respiratorischen Schwankungen sowie die Bewegungen des Patienten erschüttert. Bei einem pathologischen Prozeß im Lumbalsack werden also von irgendwelcher Stelle aus Stoffe an den Liquor abgegeben. Um bei dem oben erwähnten Vergleiche zu bleiben, wäre es dann so, als wenn wir von irgend einer Stelle des Glasrohres aus in die Flüssigkeitssäule Stoffe zuführen würden. Salze werden also den Gesetzen der molekulären Lösung entsprechend sich sehr schnell und gleichmäßig von der Abgabestelle aus nach allen Richtungen hin verbreiten. Den Gegensatz dazu werden grobe korpuskuläre Stoffe bilden, die längere Zeit in der Höhe der Abgabestelle verweilen und sich dann langsam nach unten senken werden. Diese Prozesse sind natürlich abhängig von dem Orte der Abgabestelle, der Stärke und Schnelligkeit der rhythmischen Flüssigkeitsbewegung sowie der Bewegung des ganzen Apparates. Im Liquor werden sich also die Salze am schnellsten verbreiten, es folgen dann die feiner dispersen Eiweißkörper, dann die Immunkörper, die grobdispersen Eiweißkörper, schließlich die Zellen. Wenn wir uns den Prozeß auch noch viel komplizierter vorzustellen haben, so dürfte doch die eben vorgetragene Anschauung das Prinzipielle des Vorganges enthalten und für die Praxis genügen. Von dieser, der praktischen Seite aus wäre zu resümieren, daß die neuen Untersuchungen die Bewertung von Liquorbefunden, bei denen eine portionsweise Untersuchung nicht vorgenommen ist, nicht herabsetzen. Denn deutlich wahrnehmbare Unterschiede zeigen sich nur im Zellbefund, beeinflussen aber dadurch unsere Diagnostik nicht, zumal wir ja wissen, wie variabel gerade die Zellzahlen im Liquor sind. Auf alle Fälle ist zu empfehlen, die Zelluntersuchung stets aus der ersten Liquorportion auszuführen und wenn man außerdem lokaldiagnostische Zwecke verfolgt, auch eine genaue portionsweise Liquoruntersuchung anzuschließen.

## d) Spinal- und Ventrikelliquor.

Paralleluntersuchungen des Spinal- und Ventrikelliquors sind meines Wissens zuerst von Schmorl unternommen worden. Dieser Autor fand bei

Ikterus den Gallenfarbstoff, bei Paralyse die die Phase I gebenden Eiweißkörper, nur im Spinal-, nicht aber im Ventrikelliquor. In 5 Fällen von Paralyse konnte er die Wassermannschen Reagine nur in der Lumbalflüssigkeit, nicht aber in der Ventrikelflüssigkeit nachweisen. Schmorl zog aus diesen Ergebnissen den Schluß, daß dem Plexus chorioideus und dem Ventrikelepithel die Eigentümlichkeit zukomme, den Übergang gewisser Stoffe aus dem Blut zurückzuhalten und daß eine freie Kommunikation zwischen den Hirnventrikeln und den Subarachnoidealräumen nicht besteht. Freilich fand Schmorl außerdem, daß bei Veränderungen an Plexus und Ventrikelepithel doch Stoffe in die Ventrikelflüssigkeit übertreten und sich hier sogar in stärkerer Konzentration finden lassen können, als in der Lumbalflüssigkeit. Ich selbst habe in 13 Fällen Spinal- und Ventrikelliquor parallel untersucht, und zwar wurde kurz vor dem Tode die Spinalpunktion gemacht und bei der Sektion der Ventrikelliquor entnommen. Ausgeführt wurde die Wa. R. und die Hämolysinreaktion in beiden Flüssigkeiten. Die Hämolysinreaktion war stets gleich in beiden Flüssigkeiten, dagegen bot die Wa. R. in 2 Fällen Differenzen zu Ungunsten des Ventrikelliquors. Hierzu kommt noch ein 14. Fall, bei dem tatsächlich eine derartige Differenz bestand; der erste dieser Fälle freilich ist nicht ganz beweiskräftig, weil der Spinalliquor ein paar Tage früher entnommen worden war. Wir beschäftigten uns ferner damit, den bei Operationen entnommenen Ventrikelliquor mit dem Spinalliquor zu vergleichen. Bei dem ersten Fall war der Spinalbefund: Zellen im cmm 4, Phase I opal, Wa. R. bei 0·025 ++, Hämolysinreaktion: Spur. Der einige Zeit später entnommene Ventrikelliquor zeigte vollkommen negative Ergebnisse in bezug auf Zellen, Phase I, Wa. R. und Hämolysinreaktion. In einem zweiten Fall bestand ein fast vollkommener Parallelismus in den Ergebnissen des Spinal- und Ventrikelliquors. Ausführlich haben sich mit diesem Gebiete Dahlström und Wideröe beschäftigt. Sie führten die Ventrikel- und Lumbalpunktion aus, wobei sie dafür sorgten, daß zwischen beiden Eingriffen nicht mehr als 50 bis 80 Minuten lagen, und untersuchten die Flüssigkeiten in bezug auf die Wa. R., die Goldsolreaktion, Albumin- und Globulingehalt und Zellzahl. In bezug auf die Wa. R. fanden sich Differenzen in 6 von 7 Fällen, und zwar war immer die Ventrikelflüssigkeit die schwächer reagierende. Die Goldsolreaktion wurde in zwei Fällen vorgenommen, wobei sich einmal eine geringe Differenz zu Ungunsten der Ventrikelflüssigkeit ergab, ein zweitesmal beide Flüssigkeiten ungefähr das gleiche Resultat boten. Die Zellwerte waren in allen 7 Fällen in der Ventrikelflüssigkeit bedeutend geringer als in der Lumbalflüssigkeit, sodaß sie fünfmal sogar im Gegensatz zu den pathologischen Werten der Spinalflüssigkeit normale Werte boten. Etwas Ähnliches gilt für die Phase I und die Sublimatreaktion, indem bei ersterer sich unter 7 Fällen nur einmal ein positives Resultat finden ließ, trotzdem alle Fälle in der Lumbalflüssigkeit positiv reagiert hatten, bei letzterer ein ähnliches Verhalten vorhanden war. Aus jüngster Zeit liegt eine Arbeit vor von Cestan und Riser. Sie haben parallel Spinal- und Ventrikelliquor untersucht, und zwar, was als Ausfüllung einer Lücke sehr zu begrüßen ist, die Flüssigkeit eines normalen Falles; es ergab sich, daß der Ventrikelliquor reicher an Zucker, aber ärmer an Albumin und Zellen ist als der Rückenmarksliquor.

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß pathologischerweise sich im Ventrikelliquor häufiger negative Reaktionsergebnisse finden als im Spinalliquor, oder daß die ersteren schwächer sind als die letzteren. Mit Recht weist Schmorl darauf hin, daß aus diesen Befunden deutlich zu erkennen ist, wie sehr intensiv der Plexus befähigt ist, Stoffe, die im Blute vorhanden sind, von ihrem Übertritt in den Liquor zurückzuhalten; freilich ist das verständlich, denn wir sehen eine erhöhte Permeabilität ja nur, wenn entzündliche oder andersartige Prozesse der Gefäße vorhanden sind. Wir wissen aber andererseits, daß bei den spätsyphilitischen Erkrankungen des Z. N. S. der Plexus und seine Gefäße meist keine nennenswerten Veränderungen aufweisen. Sind solche vorhanden, dann ist auch ein pathologischer Ventrikelliquor zu konstatieren. Nicht berechtigt ist aber die Annahme von Schmorl, daß man aus den Differenzen zwischen Ventrikel- und Spinalliquor auf eine Kommunikationsunterbrechung zwischen Ventrikel- und Subarachnoidealräumen des Rückenmarks schließen kann. Dieser Schluß, der an sich nicht wahrscheinlich ist, ist widerlegt worden durch die Encephalogramme, wie sie speziell Dahlström und Wideröe in ihren Untersuchungen parallel mit der Ventrikel- und Lumbalpunktion angewendet haben und durch die eingehenden Forschungen von Cestan und Riser.

### e) Humorale Syndrome.

Wegen der vielen Fehlerquellen, die der Verwertung des Ergebnisses einer einzigen humoralen Reaktion anhaften, wie es in der Literatur so häufig geschehen ist, ist es notwendig, eine Reihe von Reaktionen zusammenzufassen und Reaktionstypen, die immer wiederkehren, als humorale Syndrome hervorzuheben. Für unser Gebiet hat Max Nonne zur Aufstellung von Syndromen den Grund gelegt durch die Einführung des Begriffes der „vier Reaktionen". Hierdurch war gesagt, daß diese Reaktionen das Minimum von Untersuchungen besagen, die in einem bestimmten Fall vorgenommen werden müssen, daß sie ferner vergleichbare Unterlagen bieten und daß die einzelnen Reaktionen innerhalb der vier sich zu einander in Beziehung setzen lassen. Freilich haftet einer solchen Bezeichnung auch die Gefahr an, daß mindergeübte Untersucher der Meinung sein können, die Ausführung der erwähnten Reaktionen genüge in jedem Falle. Die erwähnten „vier Reaktionen", die vor allem für das Luesgebiet von Wichtigkeit sind, sind folgende: Die Wa. R. im Blute und Liquor, die Feststellung der Zellzahl und Phase I-Reaktion. Schon diese haben die Möglichkeit gewisser allgemein gültiger humoraler Syndrome ermöglicht. Denn die Franzosen haben innerhalb dieses Rahmens auf die Dissoziationen hingewiesen, d. h. auf das Versagen einer oder mehrerer Reaktionen bei positivem Ausfall der anderen und ich habe von einem anderen Standpunkt aus, aber mit dem gleichen Ziele von Korrelationen gesprochen, d. h. von der Feststellung der inneren Beziehungen der Reaktionen zueinander. So bin ich zu der praktisch nicht unwichtigen Feststellung gekommen, daß im humoralen Syndrom der Paralyse im allgemeinen die biologischen Reaktionen gegenüber den entzündlichen überwiegen, während bei der Lues cerebri, speziell der

frischen, gerade das Gegenteil der Fall ist. Ferner konnte Nonne zeigen, daß es bei Rückenmarkskompressionen zu einem humoralen Syndrom kommen kann, bei dem zwar eine Globulinvermehrung vorhanden ist, die anderen Reaktionen aber negativ sind. Es ist natürlich, daß ein Syndrom umso wertvoller ist, aus je mehr Einzelbefunden es sich zusammensetzt. So hat Eskuchen vorgeschlagen, als „fünfte Reaktion" die Goldsolreaktion oder eine der Kolloidreaktionen auszuführen, während andere Autoren dieses für die Hämolysinreaktion verlangt haben. Jedenfalls werden beide Reaktionen heute in der Serologie der Nervenkrankheiten als notwendig angesehen. Da auch andere Reaktionen wie z. B. die Weichbrodtsche Reaktion, die Reaktion nach Braun-Husler, die Zuckerbestimmung im Liquor, sich hier eingebürgert haben, hat sich die Anzahl der humoralen Syndrome natürlich vermehrt. Ich erinnere an das Eskuchensche Encephalitissyndrom, ferner an ein von mir geschildertes Syndrom bei der Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße u. a. m. Natürlich haben diese humoralen Syndrome nicht die Dignität klinischer Syndrome, aber sie bedeuten den ersten Schritt der Zusammenfassung auf diesem anscheinend so diskrepanten Gebiet.

Hat man sich nun schon allmählich daran gewöhnt, aus dem Gesamtprofil oder Gesamtspektrum der serologischen Reaktionen auf dem Gebiete der syphilitischen Nervenkrankheiten, zum Teil auch der organischen Nervenkrankheiten, Schlüsse zu ziehen und humorale Syndrome zu bilden, so ist dies leider speziell bei den nichtsyphilitischen Geisteskrankheiten nicht der Fall. Hier werden immer wieder einzelne Reaktionen der Körperflüssigkeiten herausgegriffen und aus ihnen praktische und theoretische Schlüsse gezogen. Hier ist es aber zumindest ebenso notwendig, wie in den oben erwähnten Gebieten, nur aus dem Gesamtbild irgendwelche Folgerungen zu machen und stets möglichst viele der nach dem betreffenden Stand der Kenntnisse wichtigen Reaktionen anzusetzen. Es genügt nicht, und ist irreführend, wenn z. B. beim Jugendirresein für praktische und theoretische Zwecke nur das Verhalten der Blutgerinnungszeit oder nur die antitryptische Kraft oder nur die A. R. usw. herangezogen wird. Für die Dementia praecox wäre z. B. nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse das Minimum der auszuführenden Reaktionen folgendes: Bestimmung der Blutgerinnungszeit, Blutbild, Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, A. R., antitryptische Kraft des Blutserums, Lipoiduntersuchungen im Blute. Nur auf Grund der Ausführung aller dieser Untersuchungen, die eventuell noch zu vermehren wären, ist es gestattet, ein humorales Syndrom für die Dementia praecox aufzustellen. Bezüglich der Epilepsie ist de Crinis in seinem Buche „Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge des menschlichen Organismus am epileptischen Anfall" geradezu vorbildlich gewesen. Er hat unter Heranziehung der bisherigen Untersuchungen im Epileptikerblut bestimmt: die antitryptische Kraft, der Lipoid- speziell Cholesteringehalt, die Blutgerinnungszeit und den Serumeiweißspiegel. Auf diese Weise ist er zu sehr interessanten Ergebnissen gekommen, zumal er die früheren Befunde bezüglich des Blutbildes und der A. R. mit verwendet hat. Aber noch eines ist in bezug auf das Buch von de Crinis besonders zu betonen: er hat sich nicht, wie andere Forscher, auf einzelne Untersuchungen in einem Fall gestützt, sondern er hat diese

fortlaufend gemacht unter ständiger Bezugnahme auf den seelischen und körperlichen Zustand des Kranken. Wollen wir zu wirklich praktisch verwendbaren humoralen Syndromen bei den Geisteskrankheiten kommen, so ist es notwendig, Serien von Untersuchungen bei ein und demselben Falle auszuführen. Das ist von Goldberger und mir für die Liquoruntersuchung gefordert worden, es ist in gleicher Weise von Weichbrodt und mir auch für die Blutuntersuchung als dringend notwendig hingestellt worden. Nur dann wird es möglich sein, daß das humorale Syndrom der klinischen Psychiatrie diagnostische, pathogenetische und prognostische Anhaltspunkte wird geben können. Über diese Punkte wird aber im speziellen Teil ausführlicher zu reden sein.

### f) Humorale Syndrome in der Therapie.

Der Wert der humoralen Syndrome in der Therapie der Geisteskrankheiten ist heute noch umstritten. Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß ebenso wie in der Diagnostik meist nicht sachliche und kritische Beurteilung vorherrscht, sondern Über- und Unterschätzung einzelner humoraler Reaktionen. Wir dürfen uns doch darüber nicht täuschen, daß es bei verschiedenen Geisteskrankheiten schwierig ist, den Einfluß der Behandlung exakt festzustellen, da ja spontane Schwankungen in jedem seelischen Krankheitsbild vorkommen und die Beurteilung derselben oft nur subjektiven Kriterien unterworfen sein kann. Haben wir aber einmal bei einer Psychose ein humorales Syndrom festgestellt und prüfen wir dasselbe fortlaufend, so haben wir in der Beeinflussung dieses Syndroms durch unsere Behandlung wenigstens einen exakten Anhaltspunkt, der besonders dann wertvoll ist, wenn parallel mit der Veränderung des humoralen Syndroms eine Remission im Krankheitsbilde auftritt. Wenn wir auch aus solchen Erscheinungen noch nicht zu weitgehende Schlüsse ziehen dürfen, so können wir immerhin für eine einzuschlagende Therapie brauchbare Grundlagen schaffen, die sich nicht so leicht durchführen lassen, wenn wir blos die psychischen Symptome verfolgen, zumal ja somatische Erscheinungen, die für die Therapie brauchbar sind, bei vielen seelischen Erkrankungen bisher uns noch nicht geläufig sind. Ein Beispiel möge das Gesagte erläutern. Angenommen, es handelte sich um ein Jugendirresein, bei dem am schwersten ist, mit Hilfe rein klinischer Methoden eine eventuelle Besserung zu verfolgen. Es wäre nun das humorale Syndrom etwa in der Form, wie es im vorigen Abschnitt besprochen worden ist, vor der Behandlung ausgeführt worden. Es setzte nun eine Behandlung ein, die in der Folge vorgenommenen Feststellungen des humoralen Syndroms zeigten eine allmählich immer deutlicher werdende Veränderung einzelner oder aller Reaktionen, wie wir sie bei den nicht behandelten Fällen nicht zu sehen gewohnt sind. Wir können daraus zu mindest schließen, daß durch die Behandlung eine Umstimmung der Körpersäfte erfolgt ist, die freilich noch nicht mit einer Besserung des psychischen Bildes verbunden sein muß. Ist eine solche aber vorhanden, dann ist es uns gestattet, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen der Remission und der humoralen Veränderung zu ziehen. Ist eine Besserung des Krankheitsbildes nicht aufgetreten, so muß trotzdem die Einwirkung auf das humorale Syndrom zur Kenntnis genommen und als Basis für weitere

therapeutische Versuche benützt werden. Geschadet kann auf solche Weise niemals werden; im Gegenteil, eine sachgemäße Therapie tut nirgends so not, wie auf dem Gebiete der Nerven- und Geisteskrankheiten, und wir müssen jedes Mittel mit Freude ergreifen, um uns eine solche zu schaffen.

Besonders aktuell ist die Frage der Verwendung der humoralen Syndrome bei der Therapie der Syphilis geworden. Kein gewissenhafter Therapeut unternimmt heute eine Behandlung der Syphilis ohne Kontrolle des Blutes und es hat sich auch gezeigt, daß es auf diese Weise leichter möglich ist, die Mehrzahl der Fälle in langjährige, symptomlose Latenzen zu bringen oder sie zu heilen. Freilich ist dagegen eingewendet worden, daß die Wa. R. negativ werden kann, ohne daß der Krankheitsprozeß wesentlich beeinflußt worden ist, und andererseits ist von Nonne hervorgehoben worden, daß es Fälle gibt, bei denen eine positive Wa. R. besteht, ohne daß durch Jahre hindurch ein pathologischer Prozeß neu entsteht. Der erste dieser beiden Punkte ist deshalb hinfällig, weil niemand behauptet hat, daß mit einer negativen Wa. R. eine Lues geheilt ist. Nur dann, wenn durch Jahre hindurch keine klinischen Symptome vorhanden sind und die Wa. R. mit allen Verfeinerungen ständig negativ geblieben ist, kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf einen Heilungsprozeß schließen, freilich auch nur dann, wenn auch das Nervensystem genau untersucht und normal befunden ist und die Liquoruntersuchung einen vollkommen normalen Befund ergeben hat. Zu dem zweiten Punkt aber ist zu bemerken, daß es selbstverständlich hier und da Fälle geben kann, bei denen trotz ständig positiver Wa. R. im Blute in der Zeit unserer Beobachtung keine neuen pathologischen Prozesse auftreten; damit ist aber nicht gesagt, daß die Wa. R. in solchen Fällen harmloser aufzufassen ist als sonst. In der Mehrzahl der Fälle sehen wir ja gerade in solchen Fällen nach langen Jahren eine Paralyse, Tabes, eine viszerale oder Gefäßlues auftreten. Die Serologie kann eben nur dann in der Therapie nutzbringend verwertet werden, wenn sie als die Helferin eingehendster klinischer Beobachtungen aufgefaßt wird. Auch bezüglich der Bewertung der Liquorbefunde in therapeutischer Hinsicht sind in der jüngsten Zeit Meinungsverschiedenheiten aufgetreten. Die Tendenz, pathologische Liquorbefunde durch die Behandlung negativ zu gestalten, wie sie vor allem von Dreyfus, Gennerich u. a. geübt worden ist, ist deswegen angegriffen worden, weil es vorkommt, daß trotz negativer Liquorbefunde eine Besserung des klinischen Befundes nicht wahrgenommen worden ist, andererseits trotz pathologischen Liquorbefundes ein Stationärwerden oder gar eine Besserung des Krankheitsbildes zu beobachten war oder eine objektive Erkrankung des Nervensystems in der Dauer der Beobachtung sich nicht eingestellt hat. Dem gegenüber wäre etwas ähnliches zu betonen, wie ich es schon in diesem Abschnitte bezüglich der Bewertung der Befunde bei nichtsyphilitischen Erkrankungen hervorgehoben habe. Erreichen wir durch unsere Behandlung ein Negativwerden eines positiven Liquorbefundes, so haben wir damit ein schwerwiegendes Symptom der Erkrankung beseitigt, nicht mehr und nicht weniger. Geht die Liquorbesserung parallel mit der klinischen Besserung, so haben wir Grund anzunehmen, daß wir mit unserer Therapie auf dem rechten Wege sind, und daß nicht etwa eine spontane Remission eingetreten ist. Erreichen wir durch

unsere Therapie nur eine Liquorbesserung, aber keine klinische Veränderung; dann muß es uns klar sein, daß wir zwar auf die humoralen Vorgänge eingewirkt haben, daß aber unsere therapeutische Beeinflussung am Krankheitsprozeß nicht genügend angegriffen hat oder aber, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen so fortgeschritten sind, daß trotz einer gesetzmäßigen Beeinflussung durch unsere Behandlung eine klinische Besserung nicht mehr zu erzielen ist. Bleibt aber trotz unserer Behandlung ein pathologischer Liquorbefund in voller Stärke bestehen, so dürfen wir uns nicht verhehlen, daß der betreffende Patient Träger eines schwerwiegenden pathologischen Symptomes ist. Wir müssen daher versuchen, durch Veränderungen unserer Medikation den pathologischen Liquorbefund doch zum Schwinden zu bringen; gelingt es uns nicht, dann muß der betreffende Patient ständig in unserer Beobachtung bleiben, weil er zweifellos als schwer gefährdet anzusehen ist. Wenn Weigeldt einen Fall anführt, der im Jahre 1919, nachdem im Jahre 1890 die Infektion vorausgegangen war, einen pathologischen Liquorbefund geboten hat (Wa. R. im Liquor negativ!!), im Jahre 1921 bei der Sektion an der Hirnbasis und im Stirnhirn geringe kleinzellige Infiltration und einen ganz geringfügigen Liquorbefund gezeigt hat, und diesen Fall für die Frage der Selbstheilung verwertet, so kann ich darin Weigeldt nicht ganz folgen. Daß krankhafte Liquorveränderungen rückbildungsfähig sind, wissen wir. Da wir aber nie erkennen können, ob ein krankhafter Liquorbefund die Tendenz zu Progression oder Zurückbildung hat, so ist es unsere Pflicht, therapeutische Beeinflussungen vorzunehmen. Wir schaden dadurch viel weniger, als wenn wir auf Grund von skeptischen Überlegungen uns der Untätigkeit hingeben. Dies ganz besonders in einer Zeit, in der die Bedeutung der Liquoruntersuchung noch von einer großen Reihe von Ärzten gering eingeschätzt, ja sogar vollkommen links liegen gelassen wird, in der ein Vortrag möglich ist, wie der von Roeper, dessen Tenor dahinging, daß man die Syphilis des Z. N. S. ambulant, d. h. ohne Lumbalpunktion, behandeln könne, wenn man nur die Gedankengänge, wie sie durch die serologischen Untersuchungen gegeben sind, genügend beherrscht. Für den exakten Kliniker können die humoralen Syndrome nie Scheuklappen werden; vielmehr ist zu befürchten, daß durch eine mir unverständliche skeptische Beurteilung des ganzen Gebietes viele Therapeuten ihre bisherigen Scheuklappen beibehalten werden und die Therapie der Syphilis besonders jener des Z. N. S., die für unsere Volksgesundheit so immens wichtig ist, dadurch in ihrem Fortschritte wesentlich gehemmt wird.

## g) Mikromethoden.

Da man häufig mit sehr geringem Untersuchungsmaterial auskommen muß, ist von verschiedenen Seiten angeregt worden, Mikromethoden einzuführen, um auch in solchen Fällen das geringe Material möglichst verwerten zu können. Die Mikromethoden dürfen aber nur von erfahrenen Untersuchern ausgeführt werden, da sie sonst zu Fehlerquellen führen können. Denn die Ergebnisse mancher biologischer Reaktionen sind, wenn sie als Mikromethoden ausgeführt werden, d. h. wenn man bloß Teile der vorgeschriebenen Mengen des Untersuchungsmaterials und der Reagenzien verwendet, anders zu be-

urteilen, als wenn die Makromethoden ausgeführt werden; auch ist die Ablesung schwierig und oft nur bei Ansetzung genügender Kontrollen möglich. Ausführlich hat sich im Jahre 1921 Plaut über die Mikromethoden geäußert. Er teilte die in Betracht kommenden Methoden ein in Tropfmethoden, bei denen es notwendig ist, die Tropfengröße zu berücksichtigen, ferner in Mikropipettenmethoden, wobei er sich der Lautenschlägerschen Mikropipetten bediente, schließlich in Kapillarenmethoden. Besonders zu begrüßen ist es, daß Plaut auch für die Liquorzellzählung Vorschläge gemacht hat, um mit sehr geringen Mengen auszukommen. Er beschreibt dann eine Mikrotechnik der Bestimmung des Gesamteiweißes im Liquor, ferner solche der Globulin- und Kolloidreaktionen und auch der Wa. R. Für diese Reaktion schlägt Plaut eine Tropfmethode vor, wobei alle Reagenzien in der Menge von 1 Tropfen eingestellt werden. Für die S. G. R. erwähnt er, die Methoden von Scheer, Lipp und von mir, die schon erwähnt worden sind (Seite 30).

Ich selbst habe mich der Mikromethoden nur dann bedient, wenn der Fall sehr dringend war und mehrere Untersuchungen ausgeführt werden mußten. Bei Ausführung der Phase I als Mikromethode muß unbedingt eine Kontrolle mit Kochsalzlösung nebenher laufen. Bei biologischen Reaktionen, z. B. der Wa. R. und der Hämolysinreaktion müssen auch die Vorversuche mit den kleinen Mengen angesetzt werden. Bezüglich der Kolloidreaktionen darf man mit dem Gesamtvolumen nicht so sehr herabgehen, weil sonst die Kurven schwer ablesbar werden. Ein Nachteil ist auch die Notwendigkeit der herabgesetzten Menge entsprechend engere Röhrchen zu verwenden, bei denen sich dann wieder kapilläre Wirkungen geltend machen können.

Im großen ganzen wäre also zu sagen, daß Mikromethoden nur dann angewendet werden dürfen, wenn der Fall sehr dringend ist und es unmöglich scheint, weiteres Material zu erhalten. Es muß aber ganz besonders noch Rücksicht genommen werden, daß alle Untersuchungsmethoden um so günstigere Resultate liefern, je größer das zur Verfügung stehende Material ist.

# III. Spezieller Teil.

## Spezielle Ergebnisse beim Normalen und bei verschiedenen Psychosen.

### a) Normal.

Der Satz, daß wir bei Normalen negative bzw. normale Reaktionsergebnisse in den Körperflüssigkeiten finden, wie er in kürzerer oder längerer Ausführung in vielen Veröffentlichungen wiederkehrt, bedarf einer eingehenderen Betrachtung, die sich auf folgende drei Punkte erstreckt. Was verstehen wir unter normal, ferner, wie stellen sich normale oder negative Befunde dar, schließlich welche Beziehungen bestehen zwischen beiden. In den meisten Arbeiten wird die Untersuchung der Normalen nur deswegen angeführt, weil sich die pathologischen Befunde dann besser abheben und als Kontrolle. Es wird aber nicht darauf hingewiesen, daß die Untersuchung sogenannter Normaler ein Gebiet für sich bildet. Amerikanische und auch deutsche Arbeiten der letzten Jahre haben gezeigt, daß periodische Prüfungen an „Gesunden" ergeben haben, daß in einer Reihe von Fällen latente Krankheiten bestanden. Dies ist nun ganz besonders wichtig auf unserem Gebiete, wo es sich darum handelt, psychisch Normale von psychisch Abnormen und psychisch Kranken abzugrenzen. Es ist also neben einer genauen Untersuchung des körperlichen Zustandes auch darauf Rücksicht zu nehmen, ob nicht psychische Abnormitäten bei den als normal Zitierten vorhanden sind. Gerade in der heutigen Zeit, wo für die Genese einer psychischen Erkrankung der präpsychotischen Persönlichkeit eine solche Rolle beigemessen wird, spielt diese Frage eine besondere Rolle. In zweiter Linie bedarf es einer eingehenden Untersuchung der Konstitution, also der Festlegung aller konstitutionellen Abweichungen, denn es wird ja heute angenommen, daß die Konstitution den Nährboden für eine spätere Psychose darstellt und es wird besonders von Kretschmer auf die Beziehungen zwischen körperlicher Konstitution und Psyche hingewiesen. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Untersuchung der körperlichen Konstitution eventuell nach den Kretschmerschen Kriterien. Ist aber ein Normaler bei den oben skizzierten Untersuchungen auch als normal befunden worden, so muß er sich zur Zeit der Untersuchung auch in einem normalen Zustande befinden, d. h. es muß auf die physiologischen Epochen und

Ausnahmszustände Rücksicht genommen werden. Man muß also nachforschen, ob das zu untersuchende Individuum sich nicht im Stadium der Menstruation, Gravidität, Laktation, in der Pubertät, Klimax oder im Senium befindet. Berücksichtigt muß ferner werden, ob der zu Untersuchende sich zur Zeit der Untersuchung nicht in einem abnormen seelischen z. B. Zorn, Angst, Aufregung usw. oder körperlichen, z. B. Ermüdungs- oder Erschöpfungszustande befindet. Es muß erwogen werden, wie weit Belastung vorliegt, und ob die betreffenden Normalen Verwandte Geisteskranker sind. Diese Punkte sind von einigen Untersuchern z. B. Ewald, Jacobi, Römer wenigstens zum Teil berücksichtigt worden, die meisten Arbeiten enthalten aber keine Angaben darüber.

In zweiter Linie muß festgelegt werden, was ein normaler Befund ist. Bei jenen Reaktionen, bei denen wir die Alternative positiv oder negativ haben, gilt natürlich der negative Befund als der normale. Anders ist es bei jenen Reaktionen, die im pathologischen Zustand nur eine qualitative oder quantitative Änderung gegenüber der Norm zeigen. Hier müssen erst genügend Befunde, die an wirklich Normalen erhoben sind, vorliegen, um uns die Grundlagen dafür zu bieten, was wir als normal anzusehen haben. Hier spielt auch die Technik des einzelnen Untersuchers eine große Rolle. Ein krasses Beispiel hierfür bietet der sogenannte normale Liquorbefund. Trotz vielfacher Arbeit sind wir noch heute nicht dazu gelangt, einen normalen Befund des Zellgehaltes im cmm allgemein gültig festzulegen. Wie schwankend die Ansichten der Autoren diesbezüglich sind, zeigt die Tabelle, auf die Seite 67 hingewiesen ist. Ich freilich stehe auf dem Standpunkt, daß $^{15}/_{3}$ im ccm den Grenzwert darstellt; was darunter ist, ist normal, was darüber ist, ist pathologisch. Daß andere Untersucher zu abweichenden Zahlen gekommen sind, beruht wohl darauf, daß sie wie z. B. Schönfeld nicht von vollkommen liquornormalen Fällen ausgegangen sind und sich auch nicht immer einer einwandsfreien Technik bedient haben. Bezüglich der Phase I sind die Differenzen nicht so groß, immerhin bestehen auch hier Meinungsverschiedenheiten, da bekanntlich die Spur Opaleszenz noch als negativ zu bewerten ist, und es nicht immer ganz leicht ist, zwischen Spur Opaleszenz und schwacher Opaleszenz zu unterscheiden. Auch der Gesamteiweißgehalt des Liquor wird von verschiedenen Seiten different angegeben; dies ist wohl die Folge davon, daß verschiedene Methoden angewendet worden sind. Das Gleiche gilt für den Zucker- und Lipoidgehalt der Rückenmarksflüssigkeit. Bezüglich der Wa. R. und der Flockungsreaktionen ist eine Differenzierung nach dem oben Gesagten leicht. Schwieriger schon ist es auf dem Gebiet der Kolloidreaktionen. Bekanntlich haben viele Autoren angegeben, daß bei der Goldsolreaktion auch der normale Liquor eine wenn auch schwache Zacke bietet; von dieser muß man erst absehen lernen, um die positiven Kurven unterscheiden zu können. Bei der II. Kafkaschen Modifikation der Mastixreaktion (Normomastixreaktion) ist ein Normalbefund meist deutlich und scharf erkennbar, schwierig dagegen ist es wieder bei der Benzoereaktion, woselbst schon der normale Liquor eine charakteristische Kurve bietet, die nicht immer von den pathologischen leicht abzugrenzen ist. Bezüglich der Blutreaktionen ist, wenn wir von der Wa. R. absehen, die Abgrenzung des normalen vom pathologischen Befund ebenfalls nicht leicht.

Die normale Blutgerinnungszeit ist ungemein abhängig von der Methode und Technik, und wir finden daher fast bei jedem Autor verschiedene Normalzahlen. Ja, auch die Festlegung eines normalen Blutbildes ist in der heutigen Zeit nicht leicht, da auch Normale Vermehrung der Lymphozyten aufweisen, eine exakte Bestimmung des Blutfarbstoffes schwierig ist und wir heute wissen, ein wie labiles Phänomen das Blutbild darstellt. Bezüglich der Ergebnisse der Untersuchungen auf Fermente beim Normalen bestehen ebenfalls Unstimmigkeiten und für den Titer der antitryptischen Kraft lassen sich überhaupt keine Normen aufstellen, da er von der Versuchsanordnung abhängig ist.

Schließlich ist die Beziehung des normalen Individuums zu seinem humoralen Syndrom zu berücksichtigen. Bestehen nun irgendwelche Möglichkeiten, daß die Versuchsperson sich zur Zeit der Untersuchung in einem nicht vollkommen normalen Zustande befunden hat, so ist die Untersuchung zu wiederholen und es empfiehlt sich überhaupt, erst aus den Durchschnittswerten mehrerer zu verschiedenen Zeiten unternommener Untersuchungen die Beziehungen zu dem Individuum zu stiften und erst das auf diese Weise festgestellte humorale Syndrom als ihm eigentümlich zu bezeichnen.

Bei den eben aufgezeigten vielfachen Schwierigkeiten in der Ermittlung des normalen humoralen Syndroms und bei den verschiedenen Angaben, die in den Arbeiten vieler Untersucher enthalten sind, habe ich zur Erleichterung der praktischen Arbeit den Normalkanon des humoralen Syndroms aufzustellen versucht.

Es würde zu weit führen, noch auf Einzelheiten bezüglich der Befunde der verschiedenen Autoren bei Normalen einzugehen, da ich versucht habe, durch die Darstellung der Kriterien solche Untersuchungen erst eine grundlegende Neubearbeitung des ganzen Gebietes anzuregen, damit auf diese Weise die Untersuchung der Normalen ein selbständiges Gebiet und die Konstitutionsforschung speziell jene, die die endokrine Anlage und die präpsychotische Persönlichkeit betrifft, dadurch bereichert wird.

## b) Dementia praecox.

Weichbrodt weist in einer seiner letzten Arbeiten darauf hin, wie schwierig es ist, die Befunde verschiedener Untersucher auf dem Gebiete der Geisteskrankheiten miteinander zu vergleichen, da wir einen ständigen Wechsel im biologischen Geschehen annehmen müssen, der zu mindest ebenso beweglich ist, wie das Schwanken im Krankheitsbilde. Dieser Satz ist besonders für die Dementia praecox berechtigt, denn hier stehen sich die Angaben der Autoren zum Teil diametral gegenüber und gerade bei dieser Krankheit sehen wir für uns noch unerklärliche und unübersehbare spontane Veränderungen im Krankheitsbilde; es scheint aus diesen und anderen Gründen nicht unberechtigt, gerade beim Jugendirresein eine starke Variationsmöglichkeit der biologischen Veränderungen anzunehmen. Vor allem müssen wir bei dieser Krankheitsgruppe uns an die Kraepelinsche Einteilung der Dementia praecox in die Hebephrenie, Katatonie und die Dementia paranoides halten. Diese Einteilung ist nicht von allen Autoren ihren Arbeiten zugrunde gelegt worden

und diese sind daher schwer mit den Ergebnissen jener Veröffentlichungen zu vergleichen, die auf dem Boden der Kraepelinschen Einteilung fußen. Ferner haben wir zu unterscheiden zwischen frischen, mittleren und alten Fällen. Wir haben Grund anzunehmen, daß die sich in humoralen Veränderungen äußernden Störungen des Stoffwechsels am stärksten und deutlichsten im frischen Stadium sich bemerkbar machen, während es im mittleren Stadium zu den Vorbereitungen eines Ausgleiches kommt, der in den alten Fällen bereits als vorhanden angenommen werden muß. Sehen wir doch bei diesen ein durch lange Jahre sich nicht veränderndes Stationärbleiben des seelischen und körperlichen Zustandes. Aber auch innerhalb dieser Stadien müssen wir unterscheiden zwischen erregten und ruhigen Zeiten, müssen Remissionen von Exazerbationen differenzieren, müssen beim Katatoniker den Stupor von der freien Zeit trennen und müssen vor allem auch die körperlichen Veränderungen speziell jene der inneren Sekretion mit den humoralen Zeichen in Parallele setzen. Es spielt für die Bewertung der Fälle auch eine Rolle, ob das betreffende Krankheitsbild im Pubertätsalter, im mittleren Lebensjahr oder im Präsenium zum Ausbruche kommt. Aus allem diesem ergibt sich, daß einzelne Untersuchungen der Körperflüssigkeiten, die zu großen Statistiken zusammengefaßt sind, wenig in ihrem Endresultat besagen und daß von viel größerer Wichtigkeit ist, die möglichst eingehende serologische Untersuchung des einzelnen Falles zu verschiedenen Zeiten unter Mitführung einer genauen Krankengeschichte. Derartige Arbeiten sind leider nur selten anzutreffen. Fast überall finden wir das an sich kritiklose, aber nachher mit großer Kritik gehandhabte Zusammenstellen eines großen statistischen Materials. So verlieren auch die fleißigen, sich über viele Seiten hin erstreckenden Tabellen von O. Wuth viel an ihrer Bedeutung, ja sie können direkt irreführend wirken. Es ist kein Wunder, wenn dieser Autor bei einer solchen Arbeitsweise zu Ergebnissen kommt, die von denen anderer ausführlicher Arbeiten abweichen, indem sie größtenteils nur Negatives berichten können. Es ist aber auch sicher, daß gerade eine solche Arbeitsweise uns nicht dem Ziele zuführen wird, das der Verfasser selbst erstrebt, nämlich der Möglichkeit, durch das humorale Syndrom differentialdiagnostische und pathogenetische Anhaltspunkte zu gewinnen.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, im Zusammenhang auf die wichtigsten Untersuchungsergebnisse der Körperflüssigkeiten beim Jugendirresein einzugehen, ohne aus Gründen der Raumersparnis Einzelheiten berücksichtigen zu können; es werden daher auch die wichtigeren grundlegenden Arbeiten in den Vordergrund gestellt werden müssen. Bezüglich der Blutgerinnungszeit liegen die Untersuchungen von A. Hauptmann, H. Bumke, Schneider und Wuth vor. Hauptmann glaubte mit Hilfe der Hohlperlenkapillarenmethode eine Beschleunigung der Blutgerinnung bei Katatonikern gefunden zu haben und zieht daraus den Eventualschluß auf eine Unterfunktion der Schilddrüse in diesen Fällen. Die Ergebnisse Hauptmanns sind von Bumke bestätigt, von Schneider und Wuth widerlegt worden. Ich selbst sehe diese Frage als noch nicht geklärt an und habe deshalb in meinem Laboratorium Untersuchungen größeren Stils mit der heute wohl einwandsfreiesten Methode, nämlich der von Bürker eingeleitet, über die aber noch nicht berichtet werden kann. Schwieriger ist es,

einen Einblick in das Verhalten des Blutbildes beim Jugendirresein zu erhalten, da hier eine große Anzahl von Arbeiten vorliegt und die oben geäußerten Schwierigkeiten in der Bewertung des Phänomens hier ganz besonders vorhanden sind. In älteren Arbeiten war bei dieser Erkrankung vor allem Lymphozytose festgestellt worden. I t t e n, der eine sehr kritische Arbeit über dieses Gebiet geschrieben hat, hat gefunden, daß bei weitaus der Mehrzahl aller an Jugendirersein Erkrankten sich von der Norm abweichenden Befunde ergeben, die sowohl für die Beurteilung des Zustandes der Prognose. als auch für die Aufklärung der organischen Vorgänge von Wert sein können. Das Blutbild wechselt nach I t t e n mit dem Zustandsbild, und zwar läßt sich in manchen Fällen ein Parallelismus in der Weise feststellen, daß mit der Besserung die

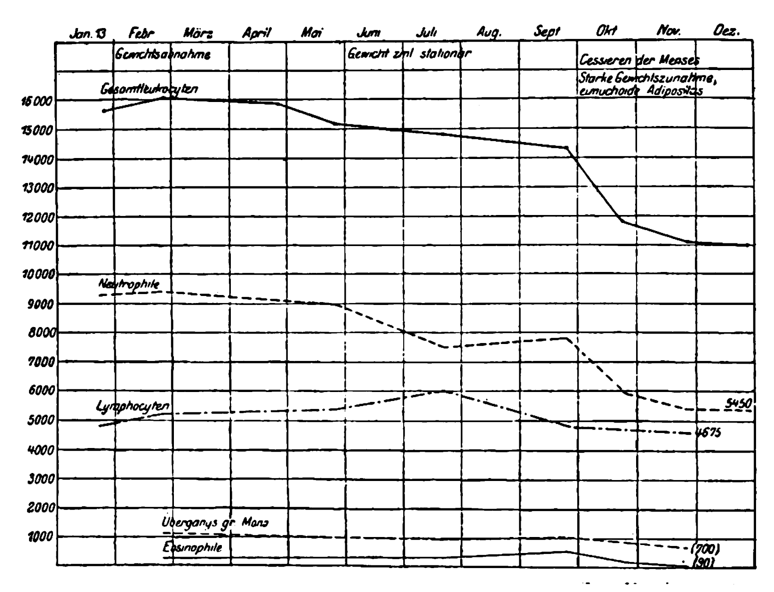



Abb. 11.

Blutbild und innere Sekretion bei Katatonie nach I t t e n.

mononukleären Zellen ab- und die polynukleären Zellen zunehmen, bei Verschlechterung dagegen meist eine Zunahme der ersteren auf Kosten der letzteren erfolgt. Es kommen jedoch auch Remissionen ohne Veränderung der Mononukleären vor; dagegen sah I t t e n nie eine völlige Heilung ohne Besserung des Blutbefundes. Krankhafte Befunde des Blutbildes sind bei allen Formen des Jugendirreseins anzutreffen; Schwankungen des hämatologischen Befundes finden sich am häufigsten bei Katatonie und Hebephrenie, und zwar im frischen Stadium. Bei frisch Erkrankten oder auch bei akuten Schüben zeigt sich meist eine Vermehrung der Weißen, und zwar der Polynukleären sowohl wie der Lymphozyten; bei chronischen Fällen aller Gruppen findet sich in $^4/_5$ aller Fälle Lymphozytose. Die Lymphozytose sowie die bei Besserungen auftretende Eosinophilie deuten nach I t t e n mit aller Wahrscheinlichkeit auf eine pathologische Funktion der Blutdrüsen hin. Hier ist ein Fall

von Itten besonders bemerkenswert, bei dem das Blutbild durchaus parallel mit der Drüsenfunktion sich gestaltete. In diesem Falle nahmen die polynukleären Zellen mit dem Aufhören der Menses und dem nun folgenden Hervortreten einer Adipositát ab und machten einer deutlichen relativen und absoluten Lymphozytose Platz. Wegen des Interesses, daß diesem Falle innewohnt, bringe ich die Ittensche Beobachtung in Abb. 11. Nach kurzer Zeit folgte eine für dieses Gebiet geradezu vorbildliche Arbeit von J. H. Schultz. Er fand, daß sich beim Jugendirresein eine Differenzierung durchführen läßt in den Blutbildern der Erstattacken, der chronischen Fälle und der Endzustände. In allen Stadien dieser Erkrankung konnte Schultz eine Vermehrung der Roten feststellen, die „kapilläre Erythrostase", die er als prognostisch ernst ansieht; sie ist bei Erstattacken sehr häufig, begleitet bei chronischen Fällen neue Schübe und ist besonders im stupurösen Endstadium zu finden. Er betonte ferner, daß für die Beurteilung der Formel der Weißen nur Serienuntersuchungen maßgebend sind; diese geben vorwiegend diagnostische Anhaltspunkte, da bei klinischer Besserung die Formel der Weißen nach der Norm tendiert. Prognostisch ungünstig sind die Vermehrung der Roten, deutliche Lymphozytose, Abnahme der Polynukleären und Schwankungen der Eosinophilen. Prognostisch günstig ist aufzufassen: das Normalbleiben des Blutes oder eine Rückbildung der Vermehrung der Roten bei Konstantbleiben der Zahl der Lymphozyten und Eosinophilen. Aus dieser Arbeit ergibt sich, daß eine differentialdiagnostische Verwertung des Blutbildes bei der Dementia praecox kaum durchführbar ist, daß dagegen Reihenuntersuchungen an demselben Fall interessante prognostische und pathogenetische Anhaltspunkte ergeben können. Es ist mir daher auch nicht verständlich, wieso Wuth in seinen Untersuchungen die Ergebnisse von Schultz ablehnen konnte, trotzdem er nur Einzeluntersuchungen ausgeführt hat. Die kapilläre Erythrostase, deren Vorhandensein Wuth ebenfalls bestreitet, habe ich selbst in einzelnen Fällen, speziell im katatonischen Stupor, nachweisen können[23]). Schultz glaubte Differenzen, die diesbezüglich zwischen ihm und Wuth bestehen, darauf zurückführen zu können, daß er selbst seine Untersuchungen aus dem Ohrläppchen vorgenommen hat, während Wuth die hämatologischen Befunde aus der Fingerbeere erhoben hat. Bezüglich des physikalischen Verhaltens der roten Blutkörperchen hat Itten keine Veränderungen wahrnehmen können, doch hat Perugia eine Herabsetzung der unteren Grenze der Isotonie gefunden. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen wurde beim Jugendirresein untersucht von F. Plaut, Runge, Büscher, Wuth, d'Abundo, Glaus und Zutt, sowie aus meinem Laboratorium von Löwenberg. Plaut, Runge, d'Abundo sowie Glaus und Zutt sahen eine leichte Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit bei dieser Erkrankung, wobei die letzten Autoren auch eine charakteristische Geschwindigkeitsformel fanden. Löwenberg konnte ebenfalls eine leichte Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit bei Katatonikern feststellen,

---

[23]) Neuerdings hat Jacobi, der mit dem Kapillarmikroskop gearbeitet hat, in den Kapillaren der Schizophrenen deutliche Stasen beobachten können, durch welche Feststellung er selbst die Befunde von Schultz als bestätigt ansieht.



die jedoch vom momentanen körperlichen Zustand und dem Stadium der Krankheit sehr stark abhängig war. So fand er im katatonischen Stupor höhere Werte als nach der Lösung. Wuth hat sich auch hier vollkommen negativ ausgedrückt, indem er eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit beim Jugendirresein ablehnte. Es kann also abschließend dahin gefolgert werden, daß die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen beim Jugendirresein in einer Reihe von Fällen leicht beschleunigt ist und daß hier ein Parallelismus mit dem Krankheitsbilde nachzuweisen ist. Gehen wir nun zum Serum über, so wurde das Serumeiweiß von Wuth untersucht und keine Erhöhung speziell auch der Globuline festgestellt. Auch bezüglich des Reststickstoffes des Kreatinins und der Harnsäure fand er normale Werte. Dagegen sah er Erhöhungen des Blutzuckers, die die bei der Melancholie gefundenen noch überragten und die Wuth auf endokrine Vorgänge bezieht. Das Cholesterin wurde von Pighini im Blutserum vermehrt gefunden, und zwar auf 0·3 bis 0·5% (Normalwerte 0·13 bis 0·2%). Bezüglich der Fermente des Serums bestehen wenig Arbeiten; da die Resultate und die Methoden außerdem fraglich sind, seien die Ergebnisse nicht besonders zitiert. Hervorgehoben seien hier nur die Befunde von Hayaschi, der beim Jugendirresein im allgemeinen normale Werte des diastatischen Ferments im Serum nachwies und zeigte, daß bei Erregung der Diastasegehalt abnahm, im ruhigen Zustand jedoch anwuchs. Bezüglich des oxydativen Ferments hob Hayaschi hervor, daß es in 90% der Fälle über den normalen mittleren Wert vermehrt sei; im stupurösen und auch im tobsüchtigen Zustande konnte er eine starke Vermehrung des Gehaltes des Serums an oxydativem Ferment feststellen. Dieses Gebiet bedarf jedenfalls noch eingehendster Durchforschung.

Wenn wir nun zu den Abwehrfermenten übergehen, so befinden wir uns auf einem sehr umstrittenen Boden und sehen uns einer ungemein großen Literatur gegenüber. Freilich muß selbst Ewald zugeben, daß das Jugendirresein diejenige Krankheitsgruppe ist, „bei der sich die Resultate aller Untersucher noch am ehesten zu decken scheinen, insofern hier von den meisten Untersuchern in der überwiegenden Mehrheit der Fälle ein Abbau von Gehirn, besonders aber von Keimdrüse, sehr häufig der kombinierte Abbau von Gehirn und Keimdrüse beobachtet wurde, nicht selten auch die Trias: Gehirn-Genitale-Schilddrüse zum Abbau kam.“ Damit ist ungefähr das Wesentliche der Ergebnisse der Literatur zusammengefaßt. Es ist ganz ausgeschlossen, die ungemein zahlreichen Befunde der Autoren auch nur im einzelnen anzuführen. Ich habe mich daher auch schon früher darauf beschränkt, nur die wichtigsten Veröffentlichungen zusammenzustellen. Ich habe schon ausgeführt, daß besonders Römer sich diesbezüglich sehr positiv ausgesprochen hat und aus den Befunden der A. R. Folgerungen gezogen hat auf die Art der Dysfunktion des innersekretorischen Apparates, ferner betont hat, daß die Anwendung der A. R. auf die Dementia praecox einen wesentlichen Fortschritt des Wissens gebracht hat, Worte, die erheblich zuversichtlicher klingen, als die von Ewald, und die ich selbst mit dieser Sicherheit nicht zu behaupten wagen würde, trotzdem ich als besonderer Vorkämpfer der A. R. von mancher Seite angegriffen worden bin. Mit aller nötigen Vorsicht unter Einbeziehung der gesamten Literatur, auch der der Abderhalden-Forschung feindlichen, möchte

ich mich bezüglich der Dementia praecox zusammenfassend dahin ausdrücken, daß sich bei dieser Erkrankung am konstantesten, häufigsten und stärksten Abbauerscheinungen finden. Sie betreffen vor allem die frischen Fälle und hier vorwiegend die hebephrenen und katatonen Formen, während die paranoiden seltener beteiligt sind. Der Abbautypus ist meist ein pluriglandulärer, und zwar findet man am häufigsten die Kombination Gehirnrinde + Geschlechtsdrüse, dann Gehirnrinde + Geschlechtsdrüse + Schilddrüse, in selteneren Fällen die Kombination Gehirnrinde + Schilddrüse oder Geschlechtsdrüse + Schilddrüse oder Geschlechtsdrüse + Schilddrüse + Nebenniere; auch andere Kombinationen kommen vor. Bei Chronischwerden des Falles und im Endzustand finden wir häufig negative Ergebnisse oder auch den Abbau einer einzelnen Drüse; es können aber auch pluriglanduläre Abbautypen sich durch lange Jahre erhalten. Freilich kommt es auch vor, daß klinisch typische Formen von Anfang an negative Ergebnisse bieten. Wir sind aber auf Grund dieses Befundes noch nicht berechtigt, solche Fälle als nicht zur Dementia praecox gehörig anzusehen. Wie weit sich durch interkurrente Erkrankungen oder durch besondere endokrine Störungen in solchen Fällen eine sogenannte Fermentschwäche ausbildet, entzieht sich unserer Beurteilung. Der Abbautypus bleibt meist konstant erhalten und ist durch Schwankungen des Krankheitsbildes anscheinend nicht verändert, doch haben wir schon bei guten Remissionen in seltenen Fällen den Umschlag positiver Reaktionen ins negative gesehen. Die sogenannte Geschlechtsspezifität erscheint im großen ganzen gewahrt. Die mit dem Dialysierverfahren erhaltenen Befunde sind auch mit anderen Methoden wenigstens zum Teil bestätigt worden. (Abderhalden, Pregl und de Crinis, Jacobi u. a.)

Bezüglich der antitryptischen Kraft des Blutserums bei dem Jugendirresein wäre hervorzuheben, daß bereits die ersten Untersucher eine deutliche Erhöhung der antitryptischen Kraft nachgewiesen haben. Pfeiffer und de Crinis sahen sogar einen Parallelismus zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Höhe des antitryptischen Titers. Ganz besonders hat die diagnostische Brauchbarkeit dieser Reaktion beim Jugendirresein Bolten betont. Er hob ganz besonders hervor, daß die Erhöhung des antitryptischen Titers die Differentialdiagnose zwischen dem Jugendirresein einerseits und der Hysterie wie auch dem manisch-depressiven Irresein andererseits gestattet. Auch andere Autoren kamen zu demselben Resultat (Justschenko, Simonelli, Kafka u. a.). Hayaschi fand ebenfalls eine Vermehrung der antitryptischen Kraft im Blutserum beim Jugendirresein und einen Parallelismus mit den Phasen der Krankheit. Andere bemerkenswerte Befunde im Blute und Blutserum liegen nicht vor.

Die Lumbalflüssigkeit zeigt im großen ganzen nach den bisherigen Untersuchungsmethoden ein normales Verhalten. In seltenen Fällen ist leichte Vermehrung der Zellen und der Globuline berichtet worden. Franzosen (Ravaut und Boyer) wollen nachgewiesen haben, daß es beim Jugendirresein sehr häufig zu einer Vermehrung des Gesamteiweißes kommt, Befunde, die von den deutschen Autoren nicht bestätigt worden sind. Bezüglich des Fermentgehaltes der Rückenmarksflüssigkeit sind die Akten noch nicht geschlossen, hier sei nur die Arbeit von Hayaschi erwähnt, der gefunden hat, daß beim Jugendirresein die

diastatische Kraft der Spinalflüssigkeit beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, indem bei Erregung eine Abnahme, im ruhigen Zustand eine Zunahme nachzuweisen ist. Er fand ferner, was besonders bemerkenswert ist, daß der oxydative Fermentgehalt der Lumbalflüssigkeit im Gegensatz zu manisch-depressivem Irresein über den Wert von 0·6 vermehrt sei. Abwehrfermente lassen sich bekanntlich im Liquor auch beim Jugendirresein nicht nachweisen. Bezüglich der antitryptischen Kraft zitiere ich hier ebenfalls die Angaben von Hayaschi, weil diese präziser gefaßt sind, als die der anderen Autoren. Er fand in der akuten Phase oder bei Verschlimmerung eines chronisch verlaufenden Bildes eine geringe Erhöhung der antitryptischen Kraft der Lumbalflüssigkeit, die in manischen Zuständen stärker war als in stupurösen, woselbst sie stark wechselte. Im chronischen Stadium der Erkrankung war nach Hayaschi die antitryptische Kraft der Spinalflüssigkeit gleich Null. Bezüglich der Lipoide des Liquors bestehen noch wenig Angaben. Pighini fand in 71% der Fälle eine Vermehrung des Cholesterins.

An dieser Stelle besteht nun die Notwendigkeit, unter Zusammenfassung obiger Befunde darzustellen, wie weit die serologische Erforschung der Dementia praecox für die Pathogenese dieser Erkrankung, für ihre Erkennung, Voraussage und Behandlung bedeutungsvoll geworden ist. Voranzustellen möchte ich die Ansichten der Autoren, die sich relativ ablehnend verhalten; O. Wuth hat sich auf Grund seiner Untersuchungen dahin geäußert, daß wir über die somatische Pathologie der Dementia praecox heute überhaupt nichts Positives wissen und auch für die Hypothese einer endokrinen Genese keine Beweise, sondern nur einige Anhaltspunkte erbringen können. Zu diesen Anhaltspunkten rechnet er die Hyperglykämie, die Gewichtsschwankungen, die Wasserschwankungen, die Herabsetzung des Energiestoffwechsels, die Ergebnisse der A. R. und das häufige Vorkommen von Dysharmonien des körperlichen Habitus. Es will Wuth auf Grund seiner Untersuchungen aussichtsreicher erscheinen, „mit biologischen und stoffwechselchemischen Methoden nach konstitutionell-endokrinen Abweichungen zu suchen, die möglicherweise zu einer haltbareren Aufstellung gewisser körperlicher Konstitutionstypen führen könnten, als die mehr gefühlsmäßig das Richtige ahnende, als auf exakten Methoden beruhende, rein äußerlich morphologische Betrachtung es bisher vermocht hat," ein Satz, dem fraglos beizustimmen ist, worüber noch im letzten Abschnitte dieses Buches zu sprechen sein wird. H. Fischer hat in seinem Referat in Leipzig im Jahre 1922 die serologischen Untersuchungsmethoden überhaupt nicht berührt. Seine Ansichten seien aber doch zitiert, weil sie sich der Theorie von der endokrinen Entstehung des Jugendirreseins gegenüber recht ablehnend verhalten. Nach ihm ist diese Theorie unbewiesen und eine Reihe von Erfahrungstatsachen sprechen dagegen. „Das Abhängigkeitsverhältnis zwischen Dementia praecox und Konstitution ist noch unklar. Einzelne Körperbauzeichen haben keinen eindeutigen Wert. Der krankmachende Einfluß der Pubertätsphase liegt in der gesamten biologischen Umwälzung, die die Pubertät zu einer sensiblen Phase macht. Er erstreckt sich nicht auf die Dementia praecox, sondern auch auf andere degenerative Krankheiten. Auch ist heute noch nicht auszuschließen, ob bei der Dementia praecox nicht zusammen mit der endogenen auch exogene Entwicklungs-

störungen eine Rolle spielen. Dafür, daß die Dementia praecox eine innersekretorische Krankheit des Pubertätsalters wäre, haben sich nicht genügend Anhaltspunkte gefunden" [24]). Ganz anders klingen demgegenüber die Worte von Römer, den ich schon an mehreren Stellen zitiert habe und der auf Grund der Ergebnisse der A. R. allein die innersekretorische Genese der Dementia praecox als bewiesen ansieht und dabei die Dysfunktion des Gehirns und der Geschlechtsdrüsen in den Vordergrund stellt. Römer betont hierbei auch, daß diese Befunde den zur Zeit geltenden Annahmen der Klinik, der Erbbiologie und der Konstitutionspathologie über das Wesen der Dementia praecox in weitgehender Übereinstimmung stehen. Tatsächlich hat ja auch schon Kraepelin darauf hingewiesen, daß es sich bei der Dementia praecox um eine Selbstvergiftung des Organismus handele, bei der Störungen der inneren Sekretion im Vordergrund stehen und hat dies durch klinische Beispiele zu belegen versucht.

Überlegungen der meisten Autoren kranken daran, daß sie die humoralen Reaktionen überhaupt nicht oder nur eine einzelne von ihnen berücksichtigen. Es sei mir daher gestattet, erst einmal diese Ergebnisse zusammenzufassen.

Ich möchte hierbei mit größter Vorsicht ans Werk gehen, mir aber trotzdem vorbehalten, positive Ergebnisse, die bei geeigneter Technik und Kritik erhoben worden sind, höher zu bewerten als negative [25]). Bezüglich der von Hauptmann beschriebenen Beschleunigung der Blutgerinnungszeit bei Katatonie wäre zu sagen, daß wir sie bis weitere Nachuntersuchungen vorliegen, doch für eine Reihe von Fällen von Katatonie als bestehend annehmen müssen. Es wäre dann auch daran zu denken, daß in solchen Fällen vielleicht doch eine Unterfunktion der Schilddrüse die Ursache ist. Für das Blutbild ist vor allem hervorzuheben, der von allen genauen Untersuchern betonte Parallelismus der hämatologischen Veränderungen mit den klinischen, speziell den innersekretorischen. Es dürfte daher nicht zu weit gegriffen sein, wenn wir, wie es Itten tut, den Wechsel im Blutbild mit Veränderungen der inneren Sekretion auch wirklich in Zusammenhang bringen. Auch für die Senkungsgeschwindigkeit wäre das Gleiche zu sagen, zumal sich Veränderungen im quantitativen Verhältnis der Serumeiweißkörper nicht gefunden haben. Den erhöhten Zuckergehalt im Blutserum führt Wuth ebenfalls auf endokrine Veränderungen zurück. Aus den Ergebnissen der A. R. können wir mit aller Reserve doch schließen, daß die Geschlechtsdrüse und die Schilddrüse bei dieser Er-

---

[24]) Zitiert aus Gründen der Raumersparnis aus dem Eigenbericht von H. Fischer in der Allg. Zeitschr. f. Psychiatrie. In seinem jüngsten Referate (Zentralbl. f. d. ges. Neurol. und Psych. 34, 263, 1913) äußert sich H. Fischer in ähnlichem Sinne, doch vielleicht etwas weniger ablehnend. Daß in der Zeit der Pubertät eine erblich minderwertige endokrine Korrelation schon durch Einwirkung physiologischer Reize z. B. der Belastung mit der neu hinzukommenden Geschlechtsdrüsenfunktion zur Entgleisung kommen kann, entspricht durchaus auch unseren Anschauungen.

[25]) Wuth ist den entgegengesetzten Weg gegangen, indem er die negativen und ablehnenden Befunde höher bewertet; ich glaube aber nicht, daß dadurch der Sache genützt, denn ein von einem einwandfreien Untersucher mit penibler Technik erhobener positiver Befund ist doch symptomatisch höher einzuwerten, als ein negativer, der immer vorkommen kann.



krankung beteiligt sind in Verbindung mit einer Störung der Gehirnrinde, von der man freilich n'cht sagen kann, ob sie sich zu jener der endokrinen Drüsen primär oder sekundär verhält. Die Ergebnisse der Fermentforschung sind sonst noch nicht genügend durchgeführt, um uns pathogenetische Aufschlüsse zu geben. Das Verhalten der antitryptischen Kraft weist entweder auf eine Vermehrung der Lipoide hin, die ja auch durch die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute wahrscheinlich gemacht ist, oder auf eine Vermehrung der Eiweißabbauprodukte im Blute. In beiden Fällen werden wir an zugrunde gegangene Zellbestandteile denken können und diese in erster Linie als von den Drüsen mit innerer Sekretion (und dem Gehirn?) herstammend annehmen müssen. So erklären sich die meisten Befunde der humoralen Untersuchung am leichtesten und ungezwungensten durch die endokrine Genese. Hier spielt auch keine Rolle, daß, wie H. Fischer ausführt, auch exogene Schädigungen zum Ausbruch einer Dementia praecox führen können, denn diese können geeignet sein, eine schon bestehende Desequilibierung im endokrinen System zum vollkommenen Umschlag zu bringen. Auf diesem Wege wird uns nur die Erforschung der Konstitution weiterbringen. Ich habe schon hervorgehoben, daß eine Reihe von Forschern auch die klinischen Erscheinungen auf endokrine Störungen zurückgeführt haben, so Kraepelin, Stertz, Jelgersma, Mayer, Breiger, Stransky, Poenitz, van der Scheer u. a. In den Vordergrund gestellt werden von diesen Autoren die wechselnden Schwellungen der Schilddrüse, der abnorme Fettansatz, die myxödematöse Hautbeschaffenheit, Proportionsstörungen im Wachstum, Fazialisphänomen, Veränderungen des Sympathikustonus, Hypoplasie der Geschlechtsdrüsen, tetanieartige Anfälle, Fehlen der Schambehaarung. Dazu kommen die Forschungen über den Energieumsatz, die durch Bornstein angeregt wurden. Bornstein konnte feststellen, daß bei der großen Mehrzahl der von ihm untersuchten Fälle von Dementia praecox eine Erniedrigung des Grundumsatzes vorhanden war. Da eine Darreichung von Schilddrüsensubstanz ohne Erfolg war, andererseits kastrierte Hunde eine ähnliche Herabsetzung des Grundumsatzes zeigten, hielt Bornstein es für wahrscheinlich, dieses Phänomen auf eine Unterfunktion der Geschlechtsdrüsen zurückzuführen. Von Nachuntersuchern hat besonders Grafe die Untersuchungen Bornsteins im Prinzip bestätigt, indem er ebenfalls eine Herabsetzung des Grundumsatzes fand. Freilich zeigte sich eine solche auch im Stupor der Paralytiker, dagegen war sie nicht nachzuweisen in apathischen Zuständen bei Melancholie. Da man geneigt ist, die Herabsetzung des Grundumsatzes auf Störungen der inneren Sekretion zurückzuführen, da ferner sich das geschilderte Phänomen beim Jugendirresein in allen Stadien finden kann, während es bei der Paralyse nur im Stupor nachzuweisen ist, sprechen auch die oben geschilderten Erscheinungen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für eine endokrine Genese des Jugendirreseins, wobei noch nicht festgestellt ist, ob Schilddrüse oder Geschlechtsdrüse oder beide als primär verursachend anzusehen sind.

Die Prüfung auf Verhalten des Blutdruckes nach Adrenalininjektion sowie jene auf Ardenalinmydriasis, die ebenfalls mit zur Beantwortung der Frage, ob das Jugendirresein eine endokrine Genese hat, mit herangezogen worden sind, haben noch nicht zu brauchbaren Ergebnissen geführt.

Aus obigem ist ersichtlich, daß die Ergebnisse der humoralen Forschung nicht aus dem Rahmen dessen herausfallen, was die klinische Untersuchung bisher zutage gefördert hat; im Gegenteil sind sie befähigt, unsere Ansichten von der endokrinen Entstehung des Jugendirreseins zu befestigen und die Rolle der Geschlechtsdrüsen dabei neu zu beleuchten. Jene Autoren, die sich dem Obengesagten schroff ablehnend gegenüberstellen, wie z. B. H. Fischer, sind doch nicht imstande, uns dafür etwas Besseres vorzuschlagen. Ich halte deshalb die Theorie der endokrinen Genese des Jugendirreseins als Arbeitshypothese für brauchbar und fruchtbar, speziell als Grundlage für diese arg vernachlässigte Therapie und bin bereit, sie nur dann aufzugeben, wenn eine bessere und sicherer bewiesene Theorie, die alle obigen Erscheinungen restlos erklärt, an ihre Stelle getreten sein wird. Ob das Gehirn bei der endokrinen Genese der Dementia praecox primär oder sekundär beteiligt ist, müssen weitere Untersuchungen ergeben, speziell solche, die die endokrine Konstitution vor Ausbruch der Krankheit feststellen.

Gehen wir nun zu jenem Punkte über, wie weit sich das humorale Syndrom zur Differentialdiagnose verwerten läßt, so werden wir hier einen noch kritischeren Maßstab anlegen müssen, als bei den Auseinandersetzungen bezüglich der Pathogenese. Es kommt hierbei natürlich auch, was viele Autoren vergessen, auf die Fragestellung an. Es ist eine andere Frage, ob sich die Dementia praecox durch ihr humorales Syndrom von allen anderen Geisteskrankheiten hervorhebt und eine andere, ob das humorale Syndrom die Differentialdiagnose unterstützen soll, z. B. zwischen Paralyse und Dementia praecox, zwischen Hysterie und Dementia praecox oder zwischen manisch-depressivem Irresein und Dementia praecox. Im allgemeinen wäre zu sagen, daß das Blutbild bis auf seltene Fälle von kapillärer Erythrostase sich zur Diagnose nicht heranziehen läßt. Das gleiche gilt für die Bestimmung der Blutgerinnungszeit und die Senkungsgeschwindigkeit. Alle diese Phänomene können nur bei seltenen Fragestellungen von differentialdiagnostischem Werte sein, sie müssen aber im humoralen Gesamtsyndrom mitverwertet werden. Am meisten kommen also in Betracht das Ergebnis der A. R., die Stärke der antitryptischen Kraft und der Zuckergehalt des Serums. Die A. R. erleichtert eine Differentialdiagnose gegenüber der Hysterie und dem manisch-depressiven Irresein, das gleiche gilt bezüglich des antitryptischen Indexes, während die Erhöhung des Blutzuckers nur gegenüber der Hysterie und einigen anderen Psychosen nicht aber gegenüber dem manisch-depressiven Irresein verwertbar ist. Ich habe hier im Gegensatz zu dem, was ich früher gesagt habe, von der differentialdiagnostischen Verwer'ung einzelner Reaktionen gesprochen. Die war aber nötig, weil in den meisten Anstalten nur eine oder die andere der Reaktionen ausgeführt wird. Steht aber das gesamte humorale Syndrom zur Verfügung, so ist der differentialdiagnostische Wert natürlich ein viel größerer, da ein Befund den anderen unterstützt. Einzelne Reaktionen sind daher nur mit größter Vorsicht praktisch zu verwerten und es ist anzustreben für diagnostische Zwecke sich des möglichst ausgedehnten humoralen Syndroms zu bedienen.

Bezüglich der Prognose auf dem Gebiete des Jugendirreseins kann die Verwertung humoraler Syndrome weitergehend möglich sein, als in der Diagnostik. So scheint mir gerade die serienweise Verfolgung des Blutbildes, wie sie die Arbeiten von Itten und J. H. Schultz ergeben und wie mich eigene Erfahrungen gelehrt haben, für die Voraussage von großer Bedeutung zu sein. Das gleiche gilt bezüglich der antitryptischen Kraft des Serums. Alle anderen Untersuchungen sind für die Prognostik nur insofern verwertbar, als ihr Besserwerden parallel mit einer klinischen Remission von günstiger prognostischer Bedeutung ist, während eine klinische Besserung bei Fortbestehen oder Verschlechterung der humoralen Reaktionen prognostisch ungünstig zu bewerten ist. Nur ein inniges Zusammenarbeiten der klinischen, somatischen und psychischen Erforschung mit der serologischen Untersuchung kann eine Förderung unserer pathogenetischen Kenntnisse sowie unserer diagnostischen und prognostischen Anhaltspunkte ermöglichen.

### c) Manisch-depressives Irresein.

Die Anzahl der Fälle von manisch-depressivem Irresein, die serologisch untersucht worden sind, ist eine bedeutend kleinere als jene der Dementia praecox. Dies kommt daher, weil das manisch-depressive Irresein in manchen Teilen Deutschlands selten und seine Diagnose oft nicht leicht ist. Infolge der starken Schwankungen des Krankheitsbildes ist es noch schwieriger, sich ein Urteil über den Wert der serologischen Befunde bei dieser Erkrankung zu bilden, als beim Jugendirresein. Dazu kommt, daß gerade beim manisch-depressiven Irresein grobe und dauernde Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion nicht selten sind, die dann auch die Gestaltung des humoralen Syndroms beherrschen. Infolgedessen ist alles, was hier wird berichtet werden können, noch mit größerer Kritik aufzufassen, als beim Jugendirresein. Die Blutgerinnungszeit ist beim manisch-depressiven Irresein nicht in typischer Weise verändert gefunden worden. Auch bezüglich des Blutbildes bestehen keine charakteristischen Veränderungen, das gleiche gilt für die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, den Serumeiweißgehalt und den Lipoidspiegel. Dagegen hat Wuth eine Vermehrung des Zuckergehaltes, besonders im melancholischen Stadium nachgewiesen. Über die Fermente des Blutes hat ausführlich Hayaschi gearbeitet. Im manischen Stadium ist die diastatische Kraft des Serums normal, in erregtem Zustand nimmt sie sogar ab, im ruhigen zu; der oxydative Fermentgehalt ist normal, nimmt bei Verschlimmerungen ab, bei Besserungen zu. Bezüglich der Melancholie wäre ungefähr das gleiche zu berichten, nur ist in Angstzuständen die diastatische Kraft des Serums vermindert, der oxydative Fermentgehalt vermehrt. Die übrigen Angaben der Literatur sind schwankend und berichten meist über normale Werte. Die A. R. zeigt nicht die Häufigkeit des Abbaues wie beim Jugendirresein und auch nicht ihre Stärke; außerdem ist, wenn überhaupt, nur ein Organ am Abbau beteiligt. Im erregten Zustande kann es zum Abbau von Gehirnrinde kommen. Ewald behauptet, auf Grund seines Materials, daß für die Manie ein Abbau von Schilddrüse, für die Melancholie ein solcher von Leber besonders charakteristisch ist. Ich möchte dem nur hinzufügen,

daß Leberabbau immer mit Vorsicht zu bewerten ist. Die antitryptische Kraft ist nach den Untersuchungen sämtlicher Autoren bis auf Wuth bei manisch-depressivem Irresein nicht vermehrt, im Gegensatz zur Dementia praecox. Der Liquor cerebrospinalis ist beim manisch-depressiven Irresein unverändert. Auch bezüglich des Fermentgehaltes des Liquors beim manisch-depressiven Irresein hat Hayaschi nichts Abnormes gefunden.

Das humorale Syndrom klärt uns daher nicht über die Pathogenese des manisch-depressiven Irreseins auf, bei dem von vielen Seiten ebenfalls eine endokrine Entstehung angenommen wird. Freilich sagt Ewald auf Seite 137 seines Buches, „daß eine innersekretorische Schilddrüsenstörung für die Manie, eine Leberstörung, sicherlich auch innersekretorischer bzw. zellular-pathologischer Art, für die melancholischen Erkrankungen, vielleicht auch für das Zustandekommen manischer und melancholischer Symptomkomplexe, also besonders für affektive Störungen, nicht bedeutungslos zu sein scheint.“ Für diese Annahme liegen meines Erachtens noch viel weniger halbwegs beweisende Argumente vor als für die Beteiligung der Geschlechtsdrüsen beim Jugendirresein. Da auch die Untersuchungen, die den Grundumsatz betreffen, nach Grafe vollkommen normale Werte ergeben, da ferner, wie schon gesagt, grobe innersekretorische Störungen beim manisch-depressiven Irresein vorkommen, aber meist nicht in der Form von Einzelsymptomen, sondern von Syndromen (basedowoide, seltener akromegaloide Erscheinungen), so können wir für die Pathogenese dieser Erkrankung nur eine sehr geringe Ausbeute finden. Auch die Stoffwechseluntersuchungen bieten nach Allers sehr geringe Ergebnisse. Das was sich findet, ist nach diesem Autor sekundärer Natur und Folge des psychotischen Zustandes. Wir sind also heute nicht in der Lage, uns bezüglich der Pathogenese des manisch-depressiven Irreseins über Vermutungen hinauswagen zu können.

Für die Diagnose, speziell die Differentialdiagnose, des manisch-depressiven Irreseins leistet das humorale Syndrom etwas mehr. Eine negative A. R., eine normale antitryptische Kraft des Serums, Fehlen der oxydativen Fermentes im Blute spricht im großen ganzen für diese Erkrankung. Die anderen humoralen Reaktionen sind diagnostisch nicht verwertbar. Bezüglich der Prognostik des manisch-depressiven Irreseins kann der humorale Syndrom nur wenig leisten, da es ja größtenteils aus negativen Werten besteht.

Die Serumforschung des manisch-depressiven Irreseins ist also heute noch nichts Selbständiges, sondern gewinnt erst einen gewissen Wert, wenn man ihre Ergebnisse sich von den humoralen Bildern der anderen seelischen Erkrankungen abheben läßt.

### d) Die genuine Epilepsie.

Auf dem Gebiete der Epilepsie sehen wir auch nach der Richtung der Erforschung der Körpersäfte die eifrigste Bearbeitung. Es ist vor allem die Grazer Schule, die sich unter der Führung von Fritz Hartmann hier Verdienste erworben hat. Befruchtet waren diese Arbeiten worden durch die Forschungen von Hermann Pfeiffer über die Anaphylaxie und den parenteralen Eiweißzerfall, und Hartmann selbst hat wiederholt

betont, wie wichtig diese Arbeiten für die Pathogenese und die Klinik des epileptischen Anfalles geworden sind. Als krönendes Werk ist dann im Jahre 1920 die Arbeit von de Crinis über „Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge des menschlichen Organismus am epileptischen Anfall", das in seiner Art vorbildlich ist, erschienen. Aber auch von anderer Seite ist den humoralpathologischen Erscheinungen und dem Stoffwechsel bei der Epilepsie und speziell beim epileptischen Anfall viel Beachtung geschenkt worden, und wir verfügen daher heute über eine ziemlich große Anzahl gesicherter Kenntnisse auf diesem Gebiete ohne freilich eine vollkommene Klärung des Problems erzielt zu haben. Besonders häufig und intensiv ist das Blutbild bei der Epilepsie untersucht worden und die ausführlichsten Arbeiten auf diesem Gebiete knüpfen sich an die Namen Jödicke, J. H. Schultz, Itten, Zimmermann, di Gaspero u. a. De Crinis faßte die Ergebnisse der Autoren auf diesem Gebiete in folgender Weise zusammen: „Der genuine epileptische Symptomenkomplex zeigt im allgemeinen große Schwankungen der weißen Blutzellen. Fast regelmäßig ist die Gesamtzahl der weißen Blutzellen vor dem Anfall ermittelt (soll wohl „vermindert" heißen), es besteht also eine Leukopenie. Nach dem Anfall kommt es sehr häufig zu einer Vermehrung aller Elemente bis zu einer ausgesprochenen Gesamtleukozytose, welche Veränderung verschieden lang bestehen kann, um dann erst zur Norm zurückzukehren. Fast regelmäßig sind die Lymphozyten (kleine und große) und die Monozyten — d. s. die großen mononukleären Leukozyten — und Übergangsformen (Ehrlich) vermehrt, und zwar so, daß die Lymphozytenvermehrung mit dem epileptischen Anfall zusammenfällt. Am labilsten sind die polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten, durch deren Wertschwankungen die Blutformel bestimmt wird. Die eosinophilen Elemente sind vor den paroxysmalen Entladungen, insbesondere vor Krampfzuständen und während der Anfälle regelmäßig vermindert. Nach den Anfällen steigt ihre Zahl wieder an und überschreitet meistens die normalen Werte. Die basophilen Leukozyten zeigen unbedeutende Schwankungen, die nichts charakteristisches darstellen." Bezüglich der anderen Untersuchungen können natürlich nur die erwähnt werden, die serienweise ausgeführt worden sind und bei denen auf die Beziehungen zum Anfall Rücksicht genommen worden ist. Die Bestimmung der Blutgerinnungszeit ist zuerst von Besta vorgenommen worden, der gefunden hat, daß das Gerinnungsvermögen des Blutes bei der Epilepsie gering und eine Beziehung zu den Anfällen feststellbar ist. Im Gegensatz dazu fand Turner eine Beschleunigung der Blutgerinnung. Perugia bestätigte wiederum die Angaben Bestas. Hauptmann sah ebenfalls eine Verlangsamung der Blutgerinnungszeit, die freilich Schneider nicht bestätigt hat. De Crinis gebührt das Verdienst, diese Versuche mit exakter Technik eingehend durchgeführt zu haben. Er bediente sich der Methode von Bürker. Er stellte fest, daß die Blutgerinnung bei der Epilepsie häufig verzögert ist. Die Verzögerung äußert sich am deutlichsten vor dem Anfall, während sie nach dem Anfall abnimmt und zur Norm zurückkehrt; auf jeden Fall ist der Unterschied in der Blutgerinnungszeiten vor und nach dem Anfall deutlich. Es kann ferner auch vorkommen, daß einmal eine auffallende Verzögerung der Blutgerinnung zu beobachten ist, ohne daß ein Anfall folgt. Die Senkungs-

geschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist bei der Epilepsie noch nicht genügend untersucht worden. In meinem Laboratorium hat Löwenberg festgestellt, daß sich vor dem Anfall eine Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit nachweisen läßt, die nach dem Anfall geringer ist, ja zur Norm zurückkehren kann. Bezüglich des Serumeiweißgehaltes bei Epilepsie liegen brauchbare Angaben nur von de Crinis vor, der den Eiweißgehalt mit dem Refraktometer bestimmte. Er konnte weitgehende Schwankungen des Eiweißgehaltes konstatieren, wie sie sich normalerweise nicht finden. Der Serumeiweißgehalt stieg vor dem Anfall rasch an, um unmittelbar vor dem Anfall sein Maximum zu erreichen und nach dem Anfall rasch abzusinken. Parallel mit der Verzögerung der Blutgerinnungszeit fand sich manchmal ein Anstieg des Eiweißgehaltes, ohne daß ein Anfall nachträglich beobachtet werden konnte. Die Schwankungen des Serumeiweißgehaltes sind vor allem auf Schwankungen des Blutdruckes bei der Epilepsie zu beziehen. Den Blutzuckergehalt zeigt bei der Epilepsie nach Wuth geringe Werte. Die Lipoide sind nach Flint, Pighini und Bornstein vermehrt, de Crinis fand beträchtliche Schwankungen des Cholesteringehaltes im Epileptikerserum; vor dem Anfall steigt er konstant an, erreicht im Anfall sein Maximum, um dann wieder abzunehmen und zur Norm zurückzukehren. Treten meherer Anfälle hintereinander auf, so ist nur eine geringe Abnahme des Cholesteringehaltes nach dem ersten Anfall festzustellen, sondern dieser steigt bis zum letzten Anfall an, um dann erst wieder zur Norm zurückzukehren. Es kann auch zu einer Vermehrung des Cholesteringehaltes kommen, ohne daß ein Anfall nachträglich auftritt. Dieses Phänomen, verbunden mit der Verzögerung der Blutgerinnung und Vermehrung des Serumeiweißgehaltes ohne nachfolgenden Anfall, ist von de Crinis als serologisches Äquivalent bezeichnet worden. Über die Fermente im Blute der Epileptiker bestehen nicht genügend gesicherte Erfahrungen. Bezüglich der A. R. bei der Epilepsie ist eine große Literatur vorhanden, aber leider nur wenig Serienuntersuchungen mit feststellbaren Beziehungen zum Anfall. Man kann die Ergebnisse der Literatur im allgemeinen dahin zusammenfassen, daß bei Epilepsie meist Abbau vorhanden ist, daß aber eine deutliche Beziehung zu den Anfällen nicht immer besteht. Wir haben am häufigsten die Kombination des Abbaus von Gehirnrinde und Schilddrüse gefunden, die im Anfall besonders deutlich ist. Vor oder im Anfall haben wir Schilddrüsenabbau so gut wie nie vermißt, in manchen Fällen zeigt sich speziell vor dem Anfall auch Hodenabbau. Abbau von Nebenniere konnte von uns nur sehr selten nachgewiesen werden. Ewald behauptet, daß häufig im Dialysierverfahren bei Epileptikern ein hoher Gehalt an eigendyalisablen Stoffen nachweisbar sei, der sich durch eine positive Kontrolle bemerkbar mache. Außerdem könne gerade zur Zeit des Anfalles Fermentschwund auftreten. Beide Beobachtungen Ewalds kann ich an der Hand meines sehr großen Epileptikermaterials nur in sehr geringem Maße bestätigen. Besonders intensiv ist auch das Verhalten der antitryptischen Kraft des Serums bei der Epilepsie untersucht worden. Ich weise diesbezüglich auf die Arbeiten von St. Rosental, Pfeiffer und de Crinis, Bolten u. a. hin. Aus diesen Untersuchungen hat sich ergeben, daß die antitryptische Kraft vor dem Anfall deutlich ansteigt, unmittelbar vor dem Anfall oder in ihm

ihren Höhepunkt erreicht, um dann wieder abzunehmen. Es kann aber auch zu einem derartigen Anstieg des antitryptischen Wertes kommen, ohne daß nachher ein Anfall beobachtet ist. De Crinis hat nun einen Parallelismus zwischen dem Ansteigen des Antitrypsinwertes und jenem des Cholesteringehaltes nachgewiesen, er hat ferner gezeigt, daß nach Ätherschüttelung das antitryptische Verhalten des Epileptikerserums vollkommen schwindet und hat daraus den Schluß gezogen, daß die antitryptische Kraft im Blutserum vom Lipoidgehalt abhängig ist. Durch weitere Versuche hat de Crinis gezeigt, daß das Cholesterin imstande ist, die tryptische Verdauung zu hemmen und hat daher geschlossen, daß die antitryptische Kraft des Epileptikerserums zum mindesten zum Teil durch den Cholesteringehalt des Serums vor und im epileptischen Anfall hervorgerufen wird [26]). Es wäre schließlich noch hervorzuheben, daß das spezifische Gewicht des Blutes vor den Anfällen herabgesetzt sein soll, ferner soll nach den Anfällen die alkalische Reaktion des Blutes deutlich vermindert sein. Die Viskosität des Blutes ist nach Brown vor den Anfällen vermehrt, nach den Anfällen vermindert. Reststickstoffgehalt und Restkohlenstoffgehalt ist nach den Anfällen vermehrt.

Die Zerebrospinalflüssigkeit ist manchmal in bezug auf Zellen und Eiweiß leicht pathologisch verändert. M. Pappenheim hat einmal im Status epilepticus eine starke Vermehrung der Liquorzellen gefunden. Bezüglich der Lipoide im Liquor bei der Epilepsie ist noch nichts Endgültiges festgestellt; Donath hat Cholin nachgewiesen, was aber von anderen Untersuchern nicht bestätigt worden ist. Von allen Seiten aber ist auf die Toxizität der Körpersäfte bei der Epilepsie hingewiesen worden; ich verweise diesbezüglich auf die Untersuchungen von Krainsky, Hebold und Bratz, besonders aber von Pfeiffer und seinen Schülern. Freilich besteht bezüglich der Toxizität des Liquors der Epileptiker noch keine volle Klarheit; dieser Punkt müßte unbedingt ausführlicher untersucht werden. Die Toxizität des Harns erwies sich nach dem Anfall am stärksten.

Bevor wir daurauf eingehen, wie weit die humoralen Befunde geeignet sind, unsere Kenntnisse von der Pathogenese der Epilepsie zu fördern, seien einige Tatsachen der Stoffwechselchemie vorgeführt. Nach dem Anfall kommt es zu einer Vermehrung der Harnmenge mit Steigerung der Azidität. Es kommt mit den Anfällen ferner zu einer starken Vermehrung der Stickstoffausscheidung, die nach den Anfällen rasch zurückgeht und bald unter die Norm sinken kann. In und nach dem Anfall treten ferner in vermehrter Weise auf: Ammoniak, Harnsäure und Kreatinin. Ferner sind im Harn gewisse Kolloide vorhanden, deren Aufbau noch nicht bekannt ist, die aber die Erhöhung des Amminostickstoffes im Urin nach dem Anfall verursachen und als toxisch wirksam angesehen werden (Loewe).

Es fragt sich nun, wie weit wir berechtigt sind, den epileptischen Anfall dem anaphylaktischen an die Seite zu stellen und wie weit uns

---

[26]) Wuth sagt auf Grund seiner Untersuchungen, daß der antitryptische Titer keine wesentliche Abweichung vom Durchschnitt zeige. Diese von den anderen Autoren verschiedene Ergebnisse sind wohl dadurch zu erklären, daß, wie auch J. H. Schultz hervorhebt, die Abstände von den Anfällen zu groß sind.



die humoralen Syndrome darüber Auskunft geben. Die Eigenschaften des anaphylaktischen Anfalles sind von verschiedenen Seiten geprüft worden. Schlecht hat, wie wir schon erwähnt haben, das Blutbild beim anaphylaktischen Anfall untersucht. (Siehe Seite 66.) Die antitryptische Kraft des Serums im anaphylaktischen Anfall hat Rusznyak studiert; er hat gefunden, daß eine Erhöhung des antitryptischen Titers ein konstantes Symptom der Anaphylaxie ist[27]). Ferner hat Pfeiffer die Toxizität des Harns anaphylaktischer Tiere nachgewiesen. Weitere Erscheinungen des anaphylaktischen Schocks sind: Temperatursturz, Blutdruckerniedrigung, Komplementschwund, Auftreten proteolytischer Fermente (Pfeiffer). Wir wollen nun feststellen, wie weit sich diese humoralen Veränderungen mit jenen des epileptischen Anfalles vergleichen lassen. In bezug auf das Blutbild stehen sich die beiden Prozesse am nächsten, ebenso was die antitryptische Kraft betrifft. Die anderen bei Epilepsie genau untersuchten humoralen Reaktionen sind größtenteils bei der Anaphylaxie nicht ausgeführt worden. In bezug auf den Blutdruck besteht ein ziemlicher Unterschied, insofern, als es im anaphylaktischen Anfall zu einer Blutdrucksenkung, im epileptischen Anfall aber zu einer Blutdruckerhöhung kommt. Desgleichen besteht eine Differenz in bezug auf den Komplementgehalt, wie Hermel in meinem Laboratorium nachgewiesen hat, indem wir im epileptischen Anfall niemals eine Komplementverminderung finden konnten, während im anaphylaktischen Anfall der Komplementschwund charakteristisch ist. De Crinis hat sich nun bemüht zu zeigen, daß durch die in seinem Buche mitgeteilten Tatsachen die Annahme Hartmanns von der Analogie des anaphylaktischen Schocks mit dem epileptischem Anfall weitere Stützen erhalten hätten. Ich möchte nach dieser Richtung hin etwas zur Vorsicht mahnen. Weder die Stoffwechseluntersuchungen, noch die humoralen Ergebnisse sprechen eindeutig für die Analogie der beiden Prozesse. Da wir vom anaphylaktischen Schock ganz bestimmte und scharf begrenzte Vorstellungen haben, übertragen wir diese durch die Analogisierung auch auf die krankhaften Prozesse beim Menschen und tun damit den Tatsachen Zwang an. Ich würde es für viel günstiger halten, den anaphylaktischen Anfall sowohl wie auch den epileptischen als Einzelfälle der großen Gruppe der Eiweißzerfallstoxikosen anzusehen und die Analogisierungsbestrebungen aufzugeben, sondern erst einmal die Eiweißzerfallstoxikosen scharf herauszuheben und ihre Spezialfälle klarer abzugrenzen. (Siehe auch Seite 174.) Im übrigen scheinen die humoralen Befunde wie auch Grundumsatzbestimmungen, die de Crinis vorgenommen hat, dafür zu sprechen, daß auch eine endokrine Komponente für das Zustandekommen des epileptischen Anfalles und vielleicht für die Epilepsie überhaupt vorhanden ist. Wie ich aus mündlichen Unterredungen mit de Crinis weiß, ist er auf anderen Wegen als ich dazugekommen, der Schilddrüse eine Rolle beim Zustandekommen des epileptischen Anfalles zuzuschreiben, die auch von Bolten u. a. in Zusammenhang mit dem epileptischen Anfall gebracht wird. Nach dieser Richtung hin wäre eines von mir beobachteten Falles Erwähnung zu tun. Es handelte sich um einen

---

[27]) Nach Wuth ist dieser Befund von Ando, Seligmann und K. Meyer nicht bestätigt worden.



17jährigen Jüngling, der seit mehreren Jahren an epileptischen Anfällen litt. Es waren auch Anzeichen einer epileptischen Charakterveränderung vorhanden. Die klinische Untersuchung ergab weite Pupillen, Glanzaugen, frequente und etwas arhythmische Herztätigkeit, leichte Schwellung des rechten Schilddrüsenlappens, Neigung zu Magenstörungen und Übelkeiten. Das Dialysierverfahren nach Abderhalden ergab deutlich positive Schilddrüsenreaktion. Durch Eingabe von Schilddrüsenpräparaten wurden die Krämpfe verstärkt, während die Verordnung von Natrium phosphoricum, anfänglich mit geringen Dosen von Luminal kombiniert, die Anfälle vollkommen zum Schwinden brachte (der Kranke ist seit einem Jahr anfallsfrei) und eine gute geistige und körperliche Entwicklung herbeiführte. Der Fall zeigt jedenfalls, wie wichtig die Untersuchung auf vegetativnervöse und innersekretorische Symptome für die Therapie der Epilepsie ist. Die von H. Fischer angenommene Wirkung der Nebenniere beim epileptischen Anfall ist weder durch die humoralen Befunde, noch durch die Stoffwechselversuche, noch durch Wirkungen der Nebennierenoperation wahrscheinlich gemacht.

Die Frage, wie weit die humoralen Befunde geeignet sind, die Diagnose bzw. die Differentialdiagnose der Epilepsie zu fördern, wäre dahin zu beantworten, daß die Erhöhung des antitryptischen Titers und die A. R. die Angrenzung gegenüber der Hysterie möglich machen; auch die charakteristischen Schwankungen des Blutbildes, des Serumeiweißgehaltes und des Cholesteringehaltes können freilich nur bei Serienuntersuchungen eine Abgrenzung beider Krankheiten ermöglichen. Schwieriger wäre es, einen Anfall bei Dementia praecox von einem echt epileptischen zu unterscheiden; hier wird aber die Klinik wohl meist nicht der serologischen Untersuchung bedürfen; eventuell könnte der Ausfall der A. R., wenn er die für die Dementia praecox typische Trias bietet, zur Klärung beitragen. Gegenüber der Abgrenzung des epileptischen Anfalles vom paralytischen haben wir Mittel genug, über die noch zu sprechen sein wird.

Für die Prognose der Epilepsie ist der Wert fortlaufender humoraler Untersuchungen ein größerer als für die Diagnostik; sie wird nicht nur gestatten, einen Anfall vorauszusehen, sondern auch die ganze Tendenz der Entwicklung des humoralen Bildes in Verbindung mit den Stoffwechseluntersuchungen wird prognostische Ausblicke gewähren.

Für die Therapie haben die humoralen Untersuchungen deswegen Bedeutung gehabt, weil sie uns nahelegen, neuartige Behandlungsmethoden der Epilepsie einzuführen, wie auch de Crinis in seinem Buche andeutet. Zur Verfolgung der Therapie sind aber auch die serienweise untersuchten humoralen Syndrome von großem Werte. Von Interesse ist auch die Festlegung des Bildes des serologischen Äquivalents durch de Crinis. Es wäre nämlich denkbar, daß durch unsere bisherige vorwiegend narkotische Behandlung der Epilepsie nur die Kampfbereitschaft des Z. N. S. herabgesetzt wird, in den Körpersäften aber sich die gleichen Prozesse abspielen, die sonst zu Anfällen führen. Es wäre dann eine blinde Therapie, wenn man lediglich die Krampfanfälle und die psychischen Äquivalente bei der Therapie in Betracht ziehen würde, sich um die serologischen Äquivalente aber nicht kümmerte.

So hat die humorale Untersuchung in Verbindung mit der Stoffwechselchemie doch dazu beigetragen, unsere Kenntnisse vom Wesen des epileptischen Anfalles zu erweitern und die Differentialdiagnose zu unterstützen, die Prognostik auf festere Füße zu setzen und für die Therapie manchen wertvollen Fingerzeig zu geben.

### e) Psychopathie, Hysterie und ähnliches.

Das hier zu besprechende Gebiet zeichnet sich dadurch aus, daß die Mehrzahl der humoralen Reaktionen sowie auch die Stoffwechsel- und Grundumsatzuntersuchungen negativ oder normal sind. Auch dieses hat dazu beigetragen, diese Erkrankungen als funktionelle zu bezeichnen. Man hat sich vorgestellt, daß, wenn Organstörungen vorliegen, diese nur vorübergehender nicht eingreifender und solcher Natur seien, daß sie das Organparenchym in seinem Aufbau nicht verändern und auch nicht zu greifbaren Produkten der Veränderung des Stoffwechsels führen. Es ist klar, daß diese Anschauungen nur vage sind und sich nur deswegen eingebürgert haben, weil wir über positive Anhaltspunkte nicht verfügen. Deutlich sind in vielen Fällen dieser Gruppe die Störung des vegetativen Nervensystems sowie einzelne Erscheinungen, die wir auf endokrine Veränderungen zurückführen müssen und die bald mehr bald weniger ausgesprochen und stationär sind. Gehen wir nun auf Einzelheiten des humoralen Bildes ein, so wäre zu betonen, daß viele Autoren schon vor Jahren das Bestehen einer Lymphozytose bei diesen Erkrankungsformen gezeigt haben (Sauer, von Hoeßlin u. a.). Ich habe im Kriege die sogenannten Kriegsneurotiker untersucht und ebenfalls nachweisen können, daß in vielen Fällen eine Vermehrung der weißen Zellen und Lymphozytose bestand. Über die Gerinnungszeit sind keine Angaben vorhanden, die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist normal. Bezüglich des Serumeiweißgehaltes und der Lipoide im Serum sind meines Wissens pathologische Werte nicht gefunden worden, dagegen scheint es, besonders bei depressiven Zuständen zu einer Vermehrung des Blutzuckers kommen zu können. Über den Fermentgehalt des Blutes bestehen keine Untersuchungen. Die A. R. hat nach den Angaben der meisten Untersucher Befunde ergeben, die entweder normal sind oder nur isolierten oder vorübergehenden Abbau einzelner Organe zeigen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Ewald, der in dieser Krankheitsgruppe fast ebenso häufig Abbau gefunden hat, wie beim Jugendirresein und auch einen gleichen Abbau*typus* gesehen hat. Auf Grund meines Materials kann ich, wie schon gesagt, diese Befunde nicht bestätigen. Ewald gibt aber zu, daß auch seine Fermentbefunde einem ziemlich starken Wechsel unterworfen sind. Er sagt selbst in seinem Buche: „Wiederholung von Reaktionen nach verhältnismäßig kurzem zeitlichen Zwischenraum, gibt häufig ein recht anderes Bild, die Fermente sind geschwunden oder haben dem Abbau anderer Organe Platz gemacht. Es wird dies auch bei organischen Prozessen, wie Paralyse und Dementia praecox, beobachtet, scheint bei diesen aber doch weniger ausgeprägt zu sein, als bei der Labilität Hysterischer und Psychopathen." Es mag vielleicht der große Unterschied zwischen meinen und den Befunden von Ewald in der Diagnostik und in der Art des Materials be-

gründet sein. So z. B. sehen wir als Fall 1 des Ewaldschen Buches einen Haftstupor „durchaus das Bild der Katatonie“, den Ewald selbst als dysglanduläre Psychose nach Fauser bezeichnet. Bei Fall 2 handelt es sich um einen psychogenen Dämmerzustand mit ausgesprochenen läppischem Benehmen, albernem Lachen, Sinnestäuschungen „von schizophrener Attacke kaum zu trennen“. Fall 3 ist ein reizbarer Psychopath „auswärts als katatone Erregung diagnostiziert“. Das gleiche gilt von Fall 4. Bei Fall 15 sehen wird die Bemerkung „Stuporzustand, von katatonem kaum zu unterscheiden“. Fall 9 und 10 werden kurz als Pseudodemenz bezeichnet. Ich habe mich stets bemüht, in meinen Arbeiten derartig diagnostisch schwierige Fälle nicht unter der Gruppe der Psychopathien einzureihen. So also mag sich die Differenz zwischen Ewald und mir erklären. Es hat daher auch keinen Zweck, sich über die diesen Krankheiten zugrunde liegenden pathologisch-physiologischen Vorstellungen zu unterhalten. Wir müssen in unseren Veröffentlichungen in die Krankheitsgruppen nur die sicheren Fälle aufnehmen und jene Fälle, die wir uns klinisch noch nicht vollkommen erklären können, über die uns aber die theoretischen Vorstellungen noch mehr fehlen als beim Jugendirresein, unter Psychopathie in eine besondere Gruppe einreihen, wie ich es in meiner ersten Arbeit getan habe. Es wäre vielleicht gut gewesen, neben der A. R. auch die Bestimmung der antitryptischen Kraft durchzuführen; denn darin stimmen so ziemlich alle Untersucher überein, daß sich bei Psychopathie und Hysterie eine Erhöhung des antitryptischen Indexes nicht findet. Es empfiehlt sich daher dringend, gerade in der Psychopathiegruppe, die ja manchen schwierigen Fall enthält, neben der A. R. die Bestimmung des antitryptischen Indexes vorzunehmen, denn gerade diese letztere Reaktion zeigt uns mit Deutlichkeit eine Veränderung des Aufbaus des Blutes an, sei es nun eine Vermehrung der Eiweißabbauprodukte, sei es eine Veränderung des Lipoidspiegels, da ja über das Zustandekommen der A. R. die Meinungen der Autoren viel strittiger sind. Dieser Punkt zeigt uns auch wieder mit Deutlichkeit, wie notwendig es ist, nicht eine humorale Reaktion allein auszuführen und aus ihr Schlüsse zu ziehen, sondern möglichst mehrere nebeneinander anzustellen. Bei einem solchen Vorgehen kann nur Klinik und Serologie gleicherweise profitieren. Die Zerebrospinalflüssigkeit ist bei den Erkrankungen dieser Gruppe immer normal befunden worden.

Wenn gröbere Störungen der inneren Sekretion das psychopathische Krankheitsbild begleiten, so werden diese natürlich das humorale Bild beeinflussen. Es macht auch den Eindruck, als würden gerade die Kranken dieser Gruppe intensiver auf die physiologischen Epochen durch innersekretorische Störungen reagieren, als normale. So findet sich bei Psychopathinnen manchmal eine vorübergehende Schwellung der Schilddrüse zur Zeit der Menstruation, ferner ist es bekannt, daß weibliche Patientinnen dieser Gruppe vor der Regel gesteigerte psychopathische Erscheinungen haben, und daß das Sexualleben auch beim männlichen Patienten dieser Kategorie meist stärkere Störungen aufweist, ist uns nicht fremd. Alle diese Punkte müssen berücksichtigt werden, wenn wir zur Bewertung des humoralen Bildes bei Psychopathie schreiten.

Die Pathogenese der Psychopathie wird durch die humorale Untersuchung meist nicht wesentlich geklärt werden, weil ja negative

und normale Befunde die Regel darstellen. Dagegen wird es möglich sein, wenn das humorale Syndrom uns durch Veränderungen der Blutgerinnungszeit, des Blutbildes, der A. R. und des antitryptischen Indexes Anhaltspunkte dafür gibt, daß eine endokrine Störung als ursächlich anzunehmen ist, in solchen Fällen in bezug auf die Pathogenese klarer zu sehen.

Die Diagnostik kann nach dem oben Gesagten durch die Einstellung des humoralen Syndroms gefördert werden. Durch die negativen und normalen Befunde wird sich eine Psychopathie oder eine Hysterie von dem Jugendirresein, der Epilepsie und der Paralyse abgrenzen lassen. Liegen freilich positive Ergebnisse vor, so wird es nach dem oben Erwähnten größter Kritik bedürfen, um den humoralen Befund mit zur Differentialdiagnose heranziehen zu können.

Für die Prognose leistet die humorale Untersuchung bei der Psychopathie so gut wie nichts.

Bezüglich der Therapie wäre auf das oben Gesagte hinzuweisen insofern, als ein humoraler Befund, der auf eine endokrine Störung hinweist, uns leichter die Möglichkeit an die Hand gibt, neben der Psycho- auch Organotherapie zu versuchen. Ich stimme hier volkommen mit J. H. Schultz überein, der auf Grund ähnlicher Überlegungen und Erfahrungen bei den Zwangsneurosen neben der seelischen Behandlung auch organotherapeutische Maßnahmen vorschlägt[28]).

## f) Psychosen bei groben Störungen der inneren Sekretion.

Es ist klar, daß diese Gruppe in innigem Zusammenhange mit den besprochenen Gruppen steht. Denn wir haben sowohl beim manisch-depressiven Irresein wie auch bei der Psychopathie hervorgehoben, daß leichtere und gröbere klinisch nachweisbare Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion nicht selten sind und daß sie dann das humorale Bild beherrschen. Es wird also fließende Übergänge zu den Fällen dieser Gruppe geben, in der vorwiegend jene Fälle besprochen werden sollen, die ein klinisch gut bekanntes Bild der groben Störung der inneren Sekretion chronischer Natur bieten, wobei wir hier au Gründen der Übersichtlichkeit die begleitende Psychose als sekundär ansehen, ohne deswegen in eine Diskussion eintreten zu wollen, ob man nicht ebenso gut das Umgekehrte annehmen kann.

Psychosen können begleitet sein: durch Schilddrüsenstörungen vom Typus des Basedow und des Myxödems, durch Störungen der Geschlechtsdrüsen in der Form des Eunuchoidismus, der Hypophyse, in der Form der Akromegalie und der Dystrophia adiposo-genitalis, schließlich wäre noch des Addison und des Diabetes zu gedenken.

Auf dem Gebiete der Erkrankungen dieser Gruppe bestehen zum Teil recht ausführliche Untersuchungen, doch betreffen diese mehr den Stoffwechsel und den Grundumsatz, als das humorale Verhalten. Die Veränderungen des Blutbildes bei Schilddrüsenstörungen sind seit den Arbeiten von Kocher

---

[28]) Vielleicht wird es an anderer Stelle möglich sein, ausführlich über das diesbezügliche beobachtete Material zu berichten.



und seiner Vorgänger bekannt; durch sie wurde bei diesen Erkrankungen Lymphozytose festgestellt, häufig auch Vermehrung der Mononukleären. Die absolute Vermehrung der weißen Zellen ist bei Basedow größer als beim Myxödem. Bei letzterer Erkrankung besteht auch meist eine Herabsetzung des Blutfarbstoffes und eine Verminderung der Roten. Auch die Erkrankungen der Hypophyse und der Nebenniere gehen nach Borchardt mit einer Vermehrung der Lymphozyten einher. Die Eosinophilen sind beim Myxödem oft vermehrt, ebenso bei der Dystrophia adiposo-genitalis. Eine Verminderung der Roten findet sich auch bei der Akromengalie und dem Addison. Bei den Dysfunktionen der Geschlechtsdrüsen besteht starke Vermehrung der Roten und Weißen mit Lymphozytose, doch sind diese Veränderungen nur in ausgesprochenen Fällen vorhanden. (Siehe Tab. X auf S. 65.) Interessant ist die Beobachtung der Blutgerinnungszeit, denn es ist bekannt, daß beim Basedow die Blutgerinnungszeit stark verzögert, beim Myxödem jedoch beschleunigt ist. Bei der Tetanie ist die Blutgerinnungszeit verlängert, bei Hyperfunktionen der Geschlechtsdrüsen scheint sie verzögert zu sein. Bei Hypophysenstörungen bestehen diesbezügliche Untersuchungen noch nicht. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ist bei groben Störungen der inneren Sekretion z. B. beim Basedow gleich stark beschleunigt, doch bestehen auch diesbezüglich nicht genügend einwandsfreie Untersuchungen. Die Viskosität des Blutes ist bei Hyperfunktionen der Schilddrüse vermehrt, bei Hypofunktionen vermindert. Parallel damit geht eine Verschiebung der Serumeiweißkörper beim Basedow nach der Richtung der Globuline hin. Der Blutzucker kann speziell bei Nebennierenstörungen vermehrt sein. Bezüglich der Fermente bei den verschiedenen Störungen der inneren Sekretion bestehen nicht genügend genaue Untersuchungen. Die A. R. zeigt, wie die meisten Untersucher übereinstimmend berichtet haben, charakteristische Befunde. Ich erinnere hier nur an den auf Seite 53 zitierten Ausspruch Ewalds. In seinem Buch bringt Ewald 17 Fälle von Hypophysenstörungen, von denen 13 Abbau von Hypophyse geboten haben. Ähnliche Verhältnisse habe ich stets bei meinem sehr großen Material diesbezüglicher Fälle gefunden. Die antitryptische Kraft des Serums ist in erwähnten Fällen fast immer gesteigert.

Die Ergebnisse der Stoffwechselchemie sind zu umfangreich und zu kompliziert, als daß sie hier geschildert werden könnten. Nur auf einen Punkt sei hingewiesen, daß man nämlich durch Bestimmung des Grundumsatzes zwischen Schilddrüsen und Hypophysenerkrankungen unterscheiden kann (O. Kestner u. a.).

Eine Förderung der Pathogenese der groben Störungen der inneren Sekretion wird auf diesem Gebiete durch die humoralen Untersuchungen nicht geleistet, da uns ja schon die klinische Untersuchung darüber belehrt, daß eine endokrine Störung zugrunde liegt. Welches Organ aber zuerst erkrankt ist und ob wir die endokrine Störung als primär und die Psychose als sekundär oder umgekehrt auffassen sollen, darüber belehrt uns das humorale Syndrom nicht. Die Diagnostik der Psychosen bei groben Störungen der inneren Sekretion ist meist durch die prominenten klinischen Symptome so geklärt, daß sie der Unterstützung des humoralen Syndroms nicht bedarf. Nur in einer Reihe von Fällen speziell bei der endokrinen Fettsucht, spielt

die humorale Untersuchung eine bedeutende Rolle. Die Vereinigung der Bestimmungen des Blutbildes, der Blutgerinnungszeit, der Viskosität des Blutes, des Eiweißquotienten, der A. R. und eventuell der antitryptischen Kraft kann hier von differentialdiagnostischer Bedeutung werden.

Die Bedeutung des humoralen Syndrome für die Prognostik ist fraglich; für die Therapie der Erkrankungen dieser Gruppe dürfte die humorale Untersuchung hingegen von Vorteil werden, da durch sie die Art der Organotherapie mitbestimmt werden kann.

## g) Lues.

Vorbemerkung. Die psychischen Störungen, die im Verlauf der Syphilis auftreten und durch sie bedingt sind, zeichnen sich alle dadurch aus, daß bestimmte humorale Veränderungen im Blute, im Liquor oder in beiden Flüssigkeiten in der großen Mehrzahl der Fälle vorhanden sind. Speziell die Blutveränderungen finden sich mit Schwankungen während des ganzen Verlaufes der Lues. Über die Ursachen dieser Erscheinungen bestehen, wie wir schon im zweiten Teil ausgeführt haben, verschiedenartige Vermutungen, die Methoden aber zum Nachweis besonders die Wa. R. und die Flockungsreaktionen sind technisch so ausgebildet worden, daß sie heute ein unentbehrliches Mittel zur Syphilisdiagnose darstellen. Die Veränderungen der Rückenmarksflüssigkeit sind vielfacher Art, und sie können sich wie die reiche Literatur der letzten Jahre gezeigt hat, zum Teil auch finden, ohne daß eine objektiv nachweisbare Erkrankung des Z. N. S. besteht.

### aa) Paralyse.

Die typische Paralyse geht so gut wie immer nicht nur mit einem typischen Gehirnbefund, sondern auch mit einem typischen humoralen Syndrom einher. Im Blute sehen wir folgende Erscheinungen: Weder Blutbild noch Blutgerinnungszeit sind in charakteristischer Weise verändert. Ich betone das besonders gegenüber Hauptmann, der in seiner Theorie der Entstehung der Paralyse von der Annahme ausgeht, daß sich beim paralytischen Anfall Veränderungen der Eosinophilen finden, ein Befund, den ich niemals erheben konnte. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist jedoch bei der Paralyse stark beschleunigt, ein Befund, den alle Untersucher konstatiert haben. Auch die Viskosität des Blutes ist erhöht. Bezüglich der Serumeiweißkörper wäre nach Fabinyi und Weisbach zu sagen, daß eine leichtere Fällbarkeit und angeblich auch eine Vermehrung der Euglobuline vorhanden ist. Die Lipoide sind im Blute vermehrt, ebenso die meisten Fermente, speziell das lipolytische. Die antitryptische Kraft ist stark erhöht, die Wa. R. ist in der großen Mehrzahl der Fälle stark positiv. Dasselbe Resultat zeigen die Flockungsreaktionen. Das Komplement ist bei einer großen Anzahl von Fällen im Blute nicht nachweisbar. Die Zerebrospinalflüssigkeit zeigt ganz besonders deutliche Veränderungen. Der Zellgehalt im ccm ist vermehrt, jedoch nicht übermäßig; $^{200}/_{3}$ im cmm bilden meist die Grenze nach oben. Unter den Liquorzellen sehen wir die verschiedenen Arten der Lymphozyten, Plasmazellen, einzelne Polynukleäre, Gitter- und Stäbchenzellen. Die Globuline sind deutlich vermehrt



und auch qualitativ verändert, indem so gut wie immer Euglobuline im Liquor vorhanden sind. Auch das Gesamteiweiß ist vermehrt, der Cholesteringehalt ist erhöht und der Zuckergehalt vermindert. Die fermentativen Wirkungen sind im Liquor der Paralytiker meist erhöht, die Wa. R. ist bei 0·2 ccm stark positiv und durch Inaktivieren nicht abschwächbar. Auch die Flockungsreaktionen weisen ein deutlich positives Resultat auf. Die Hämolysinreaktion zeigt in ungefähr 90% der Fälle den Normalambozeptorgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit an, Komplement findet sich nur in seltenen Fällen. Die Kolloidreaktionen

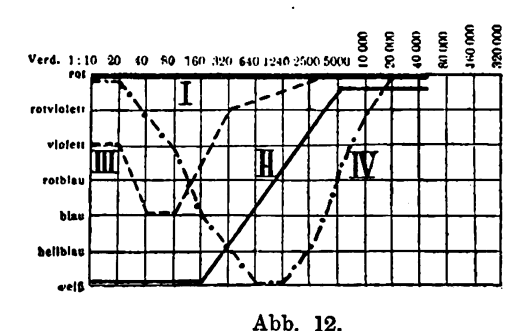



Abb. 12.

Goldsolreaktion. Typische Kurven.

I. Normal. II. Paralyse. III. Lues cerebri. IV. Meningitis.

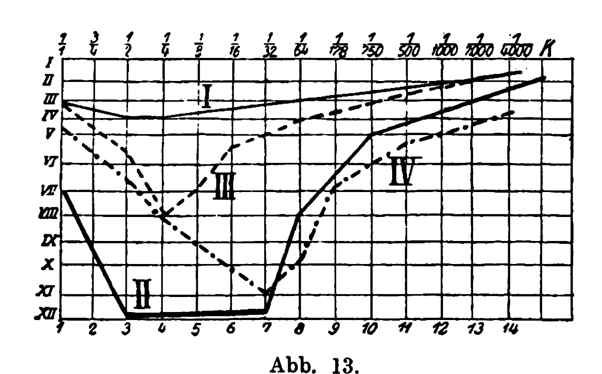



Abb. 13.

Normomastixreaktion. Typische Kurve.

I. Normal. II. Paralyse. III. Lues cerebri. IV. Meningitis.

zeigen in der großen Mehrzahl der Fälle die typische Paralysenkurve. (Siehe Abbildungen 12, 13, 14, II.)

Wie wir sehen, ist das humorale Syndrom der Paralyse sehr reich an Ergebnissen und auch, speziell was den Liquorbefund betrifft, sehr charakteristisch. Demgegenüber sind die Ergebnisse der Stoffwechselchemie, die besonders Allers bearbeitet hat, nicht sehr ergiebig und nicht eindeutig, sodaß wir hier auf ihre Wiedergabe verzichten können.

In der Praxis nun werden meist nicht alle der erwähnten humoralen Reaktionen ausgeführt, sondern nur im Blute die Wa. R. eventuell eine der

Flockungsreaktionen oder die Komplementbestimmung, im Liquor die Zellzählung, die Phase I, eventuell in Verbindung mit der fraktionierten Ammoniumsulfataussalzung oder eine der Globulinreaktionen, die Wa. R. im aktiven und inaktiven Zustande mit Anschluß einer der Flockungsreaktionen, eine oder zwei Kolloidreaktionen und die Hämolysinreaktion. In manchen Arbeiten figurieren auch heute noch nur die „vier Reaktionen". Wir werden uns daher vor allem diesem engeren humoralen Syndrom, wie ich es nennen möchte, zu beschäftigen haben. In diesem ist charakteristisch, daß die biologischen die entzündlichen Reaktionen überragen, ferner ist typisch die qualitative Veränderung der Globuline nach der Seite der Euglobuline hin ohne, daß die Gesamtmenge dementsprechend erhöht ist, der isolierte Normalambozeptorgehalt und die Kolloidkurve. Diese Züge des humoralen Bildes der Liquorveränderungen vermögen selbst bei Fehlen der Blutbefunde die Diagnose zu

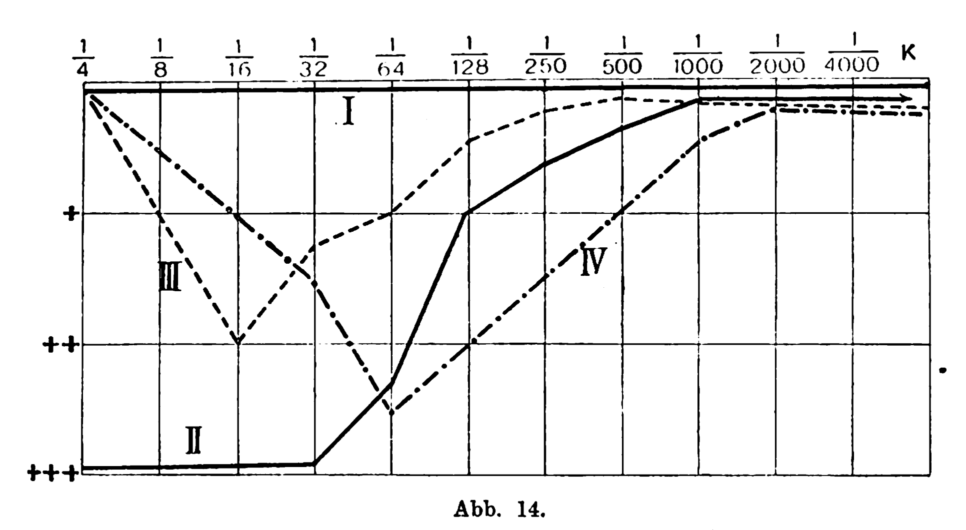



**Abb. 14.**
**Paraffinreaktion. Typische Kurven.**
**I. Normal. II. Paralyse. III. Lues cerebri. IV. Meningitis.**

unterstützen. Der Blutbefund unterscheidet sich nicht ganz deutlich von jenem der floriden Syphilitiker. Hervorzuheben ist nach dieser Richtung hin nur die Stärke des Abbaus bei der A. R. und die Höhe des antitryptischen Titers, ferner die Häufigkeit der Erscheinung, daß das Eigenkomplement im Blute nicht oder nur in Spuren nachweisbar ist. Von den Dermatologen wird behauptet, daß die Wa. R. der Paralytiker durch Behandlung viel schwerer zu beeinflussen ist, als jene der Syphilitiker, eine Annahme, der ich auf Grund meiner Erfahrungen nicht beitreten kann.

A t y p i e n d e s h u m o r a l e n B i l d e s gehen meist, aber nicht immer, mit klinischen Atypien einher. Ich konnte im Jahre 1920 zeigen, daß in einem gewissen Prozentsatz der Fälle eine negative oder fast negative Wa. R. des Blutes einer stark positiven Wa. R. des Liquors gegenübersteht. Dieses Ergebnis ist von F. P l a u t bestritten, von E i c k e, N a t h a n und W e i c h-

brodt, Eskuchen u. a. aber bestätigt worden[29]). Es ist unbedingt notwendig, das zu wissen, da ich sowohl in der Kriegszeit wie auch in meiner Praxis häufig Fehldiagnosen auf Grund einer negativen Wa. R. im Blute erlebt habe. Besteht also Paralyseverdacht und ist die Wa. R. im Blute negativ, so ist die Liquoruntersuchung dringend geboten.

Beim Stationärwerden des Krankheitsbildes kommt es oft, wie Jakob und Kafka gezeigt haben, zu einem Negativwerden der Liquorreaktionen; freilich bleiben meist die Phase I und die Kolloidreaktion erhalten, in atypischen Fällen kann es auch zu einem Schwanken der Liquorreaktionen kommen, wobei sich die stärker positiven Phasen zu neuen Schüben in Beziehung setzen lassen. In Mischfällen folgt meist das Liquorbild dem dominierenden Krankheitsprozeß. Primär im Blut und Liquor negative Paralysen, wie sie von Binswanger, Forster u. a. beschrieben werden, habe ich nicht gesehen, doch dürfte es sich in solchen Fällen um stationär gewordene Prozesse handeln, bei denen nur die Untersuchungen aus dem floriden Stadium fehlen. Ich verweise bezüglich der Einzelheiten auf meine ausführliche Arbeit.

Die Tabesparalysen haben meist eine größere Tendenz zum Stationärwerden, was sich auch in den abnehmenden Liquorbefunden äußert. Von Kastan wurde für die Tabesparalyse eine Goldsolkurve beschrieben, die ein wenig von der Paralysenkurve abweicht, indem bei der Verdünnung 1:10 keine vollständige Ausflockung vorhanden ist. Ich habe diese Kurve jedoch nicht immer gesehen. Die juvenile Paralyse unterscheidet sich in nichts von der Paralyse bezüglich des Blut- und Liquorbildes.

Bevor wir nun dazu übergehen festzustellen, wie weit das humorale Syndrom geeignet ist, uns bei der Klärung der Pathogenese der Paralyse behilflich zu sein, sei mir eine historische Reminiszenz gestattet. Es ist noch nicht allzulange her, daß man der Annahme war, die Paralyse müsse nicht unbedingt eine syphilitische Ätiologie haben. Wir haben durch die Einführung der Wa. R. ihre Erprobung an Paralytikerserum, und speziell die Untersuchungen von Wassermann und Plaut haben den biologischen Nachweis erbracht, daß jeder Paralyse Lues zugrunde liegt. Aber trotz dieser Feststellungen war die Pathogenese der Paralyse noch in Dunkel gehüllt und auch nach der Entdeckung Noguchis, daß sich im Gehirn der Paralytiker Sirochäten vorfinden, blieb noch eine große Reihe ungelöster Fragestellungen. Eine Reihe von Theorien bemühte sich um das Problem (Nonne, F. Plaut u. a.), hier sei aber nur jener Hypothesen gedacht, die sich nicht nur auf Klinik und Anatomie, sondern auch auf die humoralen Erscheinungen stützten. In erster Linie wäre hier der Ansichten A. Jakobs zu gedenken, der auf Grund seiner anatomischen Untersuchungen festgestellt hatte, daß eine ungenügende spezifische Gewebsreaktion in Form einer unspezifischen Ent-

[29]) Frigerio (Not. e riv. di psich. 11, 253, 1923) hat in einer ausführlichen Arbeit jüngst hervorgehoben, daß in einer bestimmten Anzahl von Paralysefällen auch mit der besten Technik eine negative Wa. R. im Blute erhalten wird. „Es ist daher irreführend und ein Zeitverlust, das Ergebnis der Blutreaktion als leitendes Kriterium bezüglich des Vorhandenseins des Prozesses der progressiven Paralyse bei einem Patienten anzunehmen. Das einzige Entscheidende kann und soll die Liquoruntersuchung sein.“

zündung die Malignität des paralytischen Krankheitsbildes verursachte. Diese Erscheinungen sind die Folge des Versagens der allgemeinen Körperreaktion. Durch die humoralen Befunde versuchte Jakob seine Annahme zu stützen. Er wies hin auf die relativ schwache entzündliche Liquorreaktion, auf den Komplementschwund im Blute, den die Paralyse vor allem mit der malignen Lues gemein hat. Er erinnert ferner daran, daß die Luetinreaktion bei der Paralyse viel seltener und schwächer als bei der Gehirnsyphilis auftritt. Ferner wird hervorgehoben, daß die Wa. R. des Blutes bei der Paralyse trotz positiver Wa. R. des Liquor negativ sein kann und daß wir Grund zu der Annahme haben, daß die Wassermann-Reagine bei der Paralyse vor allem aus dem Gehirn stammen, sodaß man eine lokale Spirochätenerkrankung des Gehirns anzusehen hätte. Er faßt also die Paralyse auf: „als eine maligne Syphilis des Gehirns, bösartig, weil das Gewebe bei der Spirochäteninfektion nur mehr eine unspezifische Entzündung leisten kann, weil — wohl als Folge davon — der Krankheitsprozeß diffus das Nervenparenchym wie den Bindegewebsapparat befällt, einen ausgesprochen progressiven Charakter hat und nur schwer therapeutisch anzugreifen ist." Da Jakob sich bei dieser Hypothese bezüglich der humoralen Befunde auf meine Angaben gestützt hat, habe ich dann die humorale Seite des Problems weiter ausgearbeitet. Ich habe gezeigt, daß es Fälle gibt, wo bei stark positiver Wassermannscher Reaktion die Zellen nicht vermehrt sein müssen oder eine nur geringe Erhöhung zeigen, und daß Phase I über Opaleszenz nicht hinauszugehen braucht. Ich habe ferner nachzuweisen gesucht, daß die Wa. R. des Liquors bei der Paralyse als Folge des spezifischen Abbaus von Gehirngewebe durch die Spirochäten anzusehen ist und daß auch der Übertritt der Reagine aus dem Liquor in das Blut sehr wahrscheinlich ist. Ich habe ferner unsere Erfahrungen bezüglich der Luetinreaktion ausführlicher gestreift und mich dahin zusammengefaßt, daß bei der Paralyse die Gewebsumstimmung gefehlt hat, die die Körperzellen erst zu dieser Form der Reaktion, wie man sie bei der Gehirnsyphilis sieht, befähigt. Wir haben also in der Paralyse eine schwere Spirochätose des Gehirns malignen Charakters (A. Jakob) vor uns mit intensiven Abbauvorgängen und ungenügenden entzündlichen lokalen Reaktionen, aber auch anscheinend ungenügender zellulärer Allgemeinreaktion. Ich habe den Kernpunkt dieser Anschauung darin gesehen, „daß sich in einem zum Kampf gegen die Parasiten schlecht organisierten Organe eine Spirochätose entwickelt, während sich der übrige Körper sozusagen nicht darum kümmert". Dieser tragische Moment kann nur unter verschiedenen Bedingungen entstehen, die ich in meiner Arbeit zusammengefaßt habe; ich war so in der Lage, die verschiedenen sich widerstreitenden Ansichten wenigstens bis zu einem gewissen Grade vereinigen zu können. A. Hauptmann hat in seinem Referat im Jahre 1921 neue Ansichten über die Pathogenese der Paralyse geäußert. Er hat sich dabei auf die Ansichten Jakobs gestützt ohne freilich sich meiner besonderen Herausarbeitung des humoralen Syndroms beim paralytischen Krankheitsprozeß zu bedienen. Er hat sich aber auf andere Ergebnisse der humoralen Untersuchung gestützt, weswegen ich mich eingehender mit seiner Theorie beschäftigen muß. Hauptmann nimmt die immunasotorische Schwäche den Spirochäten gegenüber als gegeben an, „es werden keine oder ungenügende Immunkörper

produziert, es tritt keine Phagozytose auf". Um daher der schrankenlosen Vermehrung der Spirochäten entgegenarbeiten zu können, wehrt sich der Körper durch unspezifische Kampfmittel, wie er sie gegen körperfremde Eiweißsubstanzen zur Verfügung hat, nämlich durch den Abbau, durch die parenterale Verdauung. Die dabei entstehenden Zwischenprodukte haben für den Körper verhängnisvolle Folgen, da sie heftige Gifte darstellen. Wir hätten nun nach Hauptmann in der Untersuchung des Blutes Anhaltspunkte dafür, daß derartige Eiweißabbauprozesse tatsächlich vor sich gehen, denn das Blut enthält reichliche eiweißspaltende Fermente, ferner fehlt das Komplement, also ein Stoff, „der nach Anschauung mancher Autoren zu einem solchen Eiweißabbau nötig ist und bei ihm verbraucht wird". Hauptmann sieht dann weiter in der Vermehrung der eosinophilen Zellen des Paralytikerblutes das Anzeichen einer parenteralen Eiweißverdauung. Da man nun charakteristische Veränderungen der eben genannten Symptome nach Hauptmann beim paralytischen Anfall findet, stellt er diesen den anaphylaktischen Vergiftungen an die Seite und nimmt an, daß auch die humoralen Erscheinungen parallele sind, da man nach den paralytischen Anfällen eine starke Verminderung bis zum völligen Schwund der eosinophilen Zellen gesehen habe und auch das Fehlen der A. R. durch Aufbrauch der Fermente zu klären sei. Es kommt also zu einer allgemeinen Vergiftung des Körpers mit diesen Eiweißabbauprodukten, und zwar ist das Nervensystem ein Hauptangriffspunkt. Zu dieser allgemeinen Vergiftung kommt dann noch der lokale Spirochätenprozeß. So interessant diese Annahmen Hauptmanns sind, so bin ich leider genötigt, gegen diese Verwertung humoraler Befunde, wie sie Hauptmann durchführt, ja auch gegen diese selbst, Stellung zu nehmen. Der Komplementschwund im Blute der Paralytiker ist, wie Mandelbaum nachgewiesen hat, ein Phänomen, das sich erst im Blute nachweisen läßt, wenn es sich außerhalb der Vene befindet; im frisch untersuchten Blute ist so gut wie immer noch der volle Komplementgehalt nachzuweisen. Ferner findet sich dieses Phänomen nicht nur bei der Paralyse, sondern auch bei einer Reihe von Fällen, von Gehirnsyphilis, ja sogar bei Syphilis ohne Erkrankung des Z. N. S. Zu betonen ist auch, daß sich nur bei dem akuten anaphylaktischen Anfall Komplementverbrauch findet, nicht aber bei den chronischen Eiweißzerfallstoxikosen. Aber selbst der dem anaphylaktischen Schock jedenfalls näherstehende epileptische Anfall geht, wie wir nachgewiesen haben, nicht mit einem Komplementsturz im Blute Hand in Hand. Alle diese Argumente sprechen mit Entschiedenheit dagegen, daß der Komplementschwund im Paralytikerblut im Sinne eines Aufbrauchs dieses Stoffes durch die parenterale Eiweißverdauung aufzufassen ist. Für dieses Phänomen liegen Erklärungsmöglichkeiten vor, die viel wahrscheinlicher sind, und zwar in der physikalischen Veränderung der Eiweißkörper und Lipoide bei der Paralyse. Nun zum zweiten Punkte. Ich habe so gut wie nie eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Blute der Paralytiker gesehen, wenn nicht interkurrente Ursachen wie Darmparasiten, Asthma u. ä. sie hervorgerufen haben. Auch den eosinophilen Sturz nach dem Anfall habe ich nicht beobachtet. Diese Erscheinungen sind zwar für den epileptischen Anfall beschrieben worden beim paralytischen sind sie nicht nachgewiesen. Aus den Tabellen Wuths ergibt sich ebenfalls, daß Eosinophilie und Eosino-

penie bei Paralyse nicht häufiger ist, als bei anderen Psychosen. Auch das Fehlen der Abwehrfermente nach dem paralytischen Anfalle habe ich niemals konstatieren können, eine Erscheinung, die von Ewald für den epileptischen Anfall beschrieben worden ist. So interessant also auch die Hypothese Hauptmanns ist, so läßt sie sich jedenfalls durch die von ihm erwähnten humoralen Befunde nicht stützen.

Ich hoffe aber, daß die Verwertung der humoralen Befunde bei der Paralyse wie ich sie angegeben habe, zur Klärung der Pathogenese dieser Erkrankung nicht wertlos sein wird, und sich immer weiter ausbauen läßt. Ein wichtiger Punkt scheint mir hierbei die Untersuchung auf Lipoide im Blut und Liquor, die von uns in Angriff genommen ist.

Nun zur Diagnostik. Auf Grund der mir zur Verfügung stehenden äußerst reichlichen Erfahrungen, auf Grund ferner der übereinstimmenden Literatur, kann man wohl sagen, daß dem humoralen Syndrom eine große Rolle bei der Diagnostik der progressiven Paralyse zukommt. Auch die Differentialdiagnose gegenüber der Gehirnsyphilis wird bei typischen Befunden wesentlich erleichtert. Sind die Befunde jedoch nicht typisch, wie bei den stationären Fällen, und sonst bei Atypien des Krankheitsbildes, so kann nur in Verbindung mit einer genauen Analyse des Krankheitsbildes das humorale Syndrom von diagnostischem Nutzen sein.

Bezüglich der Prognostik wäre zu sagen, daß ein Bestehenbleiben der Wa. R., des Normalambozeptorbefundes und der Paralysenkurve im Liquor in voller Stärke prognostisch nicht günstig ist, doch muß man im umgekehrten Falle, nämlich beim Schwächerwerden der Reaktionen die Prognose mit Vorsicht stellen, da diese Erscheinung wie wir gehört haben, ja bei den stationär werdenden Fällen häufig vorkommt.

Bis vor kurzem hat man angenommen, daß das humorale Syndrom bei der Therapie eine geringe Rolle spielt, da durch die bisher üblichen Behandlungsmethoden gerade bei der Paralyse die humoralen Reaktionen wenig beeinflußt wurden. Selbst die endolumbale Behandlung vermochte in vollentwickelten Fällen das Blut- und Liquorbild nur wenig zu beeinflussen. Nun ist neuerdings durch Wagner von Jauregg und Weygandt die Malariabehandlung der Paralyse mit Erfolg eingeführt worden und während die ersten Untersucher der Körperflüssigkeiten wie Gerstmann, zwar über Beeinflussungen von Blut und Liquor berichteten, aber nichts Systematisches mitteilen konnten, gelang es Kaltenbach durch monatlich wiederholte Blut- und Liquoruntersuchungen der Behandelten zu sehr interessanten Ergebnissen zu kommen. Untersucht wurde die Zellmenge im cmm, Phase I-Reaktion, Wa. R. des aktiven und inaktivierten Liquors, Wa. R. des Blutes, Normomastixreaktion und seit einiger Zeit auch die Hämolysinreaktion. Kaltenbach fand, daß in einer Reihe von Fällen nach der Malariabehandlung eine Liquorbesserung auftrat, die sich auch nachher langsam aber ständig fortsetzte. In einer zweiten Gruppe wurden die humoralen Befunde zwar nach der Malariabehandlung günstig beeinflußt, kehrten aber nach kürzerer oder längerer Zeit wieder zu den Anfangswerten zurück. In einer dritten Gruppe bleiben die Liquor- und Blutbefunde überhaupt unbeeinflußt. Der psychische und körperliche Zustand ging meist mit den Befunden parallel, sodaß man

auch prognostische Schlüsse ziehen könnte. Die Abbildungen 15, 16, 17 illustrieren das Gesagte[30]).

## bb) Gehirnsyphilis.

Unter dem Sammelnamen der Gehirnsyphilis verstehen wir bekanntlich eine Reihe voneinander verschiedener Prozesse. Wir unterscheiden heute a) die entzündlichen Formen, zu denen die akute und chronische Form der Meningitis, sowie die Meningoezephalitis gehört, b) die gummöse Form, c) die Gefäßlues des Gehirns, zu welcher zu zählen ist die Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße und eine der Arteriosklerose nahestehende Form

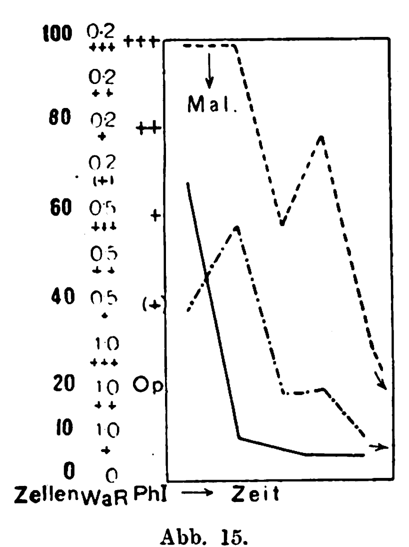



Abb. 15.
Liquorkontrolle der Malariabehandlung der Paralyse.
Günstiger Fall.

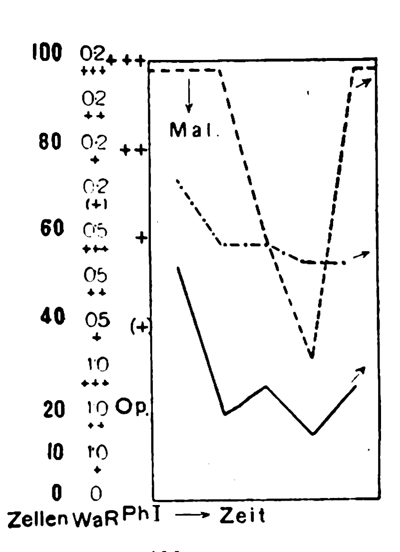



Abb. 16.
Liquorkontrolle der Malariabehandlung der Paralyse.
Ungünstiger Fall.

[30]) In jüngster Zeit haben Pötzl, O. Fischer auf die Bedeutung der Hämolysinreaktion bei der Liquorkontrolle der Paralysebehandlung hingewiesen, und dieses Phänomen als bedeutungsvoll für die Klärung der Pathogenese der Paralyse bereitet. Auch wir haben ähnliche Erfahrungen gemacht, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch vom 4. XII. 23.

| Nr. | Name | Diagnose | Zellen | Ph. I | Weichbrodt | Wa. R. | Hämolysin-R. | Mastixreaktion (Normomastix) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | H. | Paralyse, unbeh. | 65/3 | + | n. g. | 0·2 +++ | 6 | starke Pp.-Kurve |
| 2. | G. | Paralyse, Malaria, beh. | 8/3 | Sp.Op. | n. g. | 0·2 +++ | 2 | abgeschwächte Pp.-Kurve |
| 3. | T. | Paralyse, Malaria, beh. | 5/3 | Op. | n. g. | 0·2, 0·5 neg. 1·0 ((+)) | 3 | abgeschwächte Pp.-Kurve |
| 4. | W. | Dementia praecox | 5/3 | 0 | 0 | 1·0 neg. | 0 | Normalbefund |

der Erkrankung der großen Gehirngefäße. (A. Jakob.) Diese drei Hauptgruppen unterscheiden sich bis zu einem gewissen Grade durch das humorale Syndrom voneinander. Im akuten Stadium der entzündlichen Form sehen wir im Blute die für Lues charakteristischen Veränderungen in 70 bis 80% der Fälle. Die A. R. zeigt meist nur Abbau von Gehirnrinde, die antitryptische Kraft ist erhöht, das lipolytische Ferment vermehrt. In der Spinalflüssigkeit besteht eine starke Vermehrung der Zellen, meist über $^{300}/_{3}$ im cmm, ebenso ist das Gesamteiweiß sehr stark vermehrt, der Zuckergehalt ist eher vermindert, Phase I ist mittelstark positiv, wobei auch meist die Fibringlobuline- und Euglobulinfraktion deutlich nachweisbar ist, die Wa. R. ist bei 0·2 ccm nur bei einem Viertel der Fälle positiv und durch Inaktivierung abschwächbar, bei den übrigen Fällen erst bei höheren Mengen positiv. Die Hämolysinreaktion

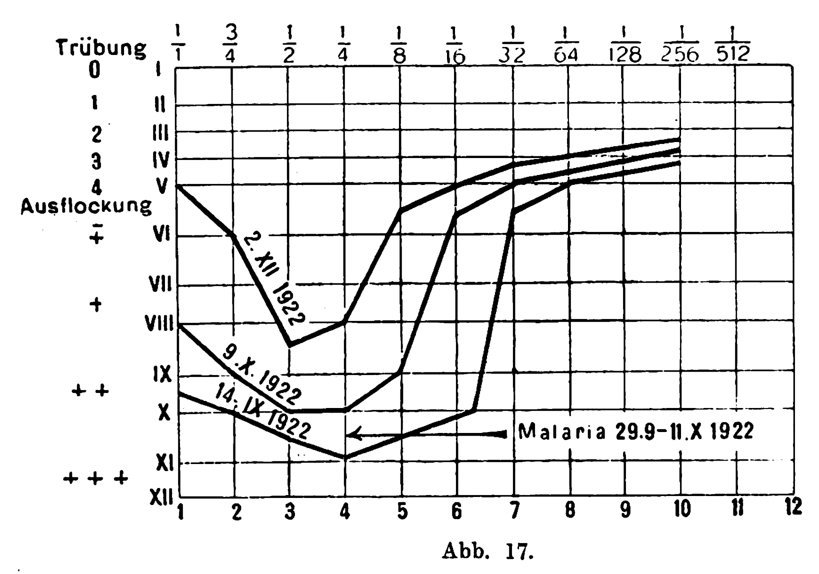



Abb. 17.

**Beeinflussung der Normomastixreaktion durch die Malariabehandlung der Paralyse.**

erweist meist das Vorhandensein des komplexen Hämolysins, die Kolloidkurven zeigen das typische Verhalten wie es in den Abb. 12, 13, 14, III zu sehen ist. Dieser Befund hat nun auch ohne Behandlung aber ganz besonders wenn eine solche vorgenommen wird, die Tendenz zur Abschwächung und es ergibt sich schließlich ein Befund, der für die chronische Form charakteristisch ist. Die für Lues charakteristischen Veränderungen des Blutes sind nur in zirka drei Fünftel der Fälle deutlich positiv, im Liquor sind die Zellen schwach bis mittelstark vermehrt, das Gesamteiweiß ist gering vermehrt, die Phase I ist schwach positiv, wobei die Ausfällung erst bei einer 40%igen Ammoniumsulfatreaktion beginnt, der Zuckergehalt ist normal, die Wa. R. ist bei der großen Mehrzahl der Fälle erst bei höheren Werten positiv und durch Inaktivierung deutlich abschwächbar, die Kolloidreaktionen ergeben entweder die bei der akuten Form besprochene Kurve oder eine stark abgeschwächte sogenannte abortive Paralysenkurve. Die Hämolysinreaktion zeigt ein negatives Resultat. Die

zweite Gruppe, die gummöse Hirnsyphilis bietet ungefähr ein humorales Bild, das zwischen jenem der akuten und jenem der chronischen Gehirnsyphilis steht. Ich beobachtete in solchen Fällen eine Kolloidzacke, die jener der infektiösen nichtsyphilitischen Meningitis nahestand. Die dritte Gruppe, die Gefäßsyphilis des Z. N. S., zeichnet sich meist durch sehr schwache Reaktionen aus, der Blutbefund ist hier dem der chronischen Form der meningitischen Gehirnsyphilis ähnlich; der Liquorbefund zeigt nur sehr geringe Zellvermehrung oder ist auch negativ, die Phase I bietet meist nur Opaleszenz, wobei die 40% Fraktion negativ ist, die Wa. R. ist erst bei 1·0 positiv, in manchen Fällen auch hier negativ, die Hämolysinreaktion ist negativ, die Kolloidreaktionen zeigen die abgeschwächte Lues cerebri-Kurve oder die Lueszacke oder sind fast negativ. In ganz seltenen Fällen kommt aber ein Syndrom vor, das ich beschrieben habe und das sich darin äußert, daß geringe Zellvermehrung, starke Globulinvermehrung, positive Hämolysinreaktion und positive Wa. R. mit Neigung zur Selbsthemmung bei höheren Werten vorhanden ist.

Das Charakteristische der humoralen Befunde bei der Gehirnsyphilis ist im Blute das seltenere und weniger starke Auftreten der syphilitischen Veränderungen, die durch Behandlung und auch spontane leichter abschwächbar sind, als bei der Paralyse, im Liquor die Tendenz des anfänglich intensiven Bildes zur Abschwächung, wobei speziell in den frischeren Formen das Überwiegen der entzündlichen Veränderungen gegenüber den biologischen charakteristisch ist.

Bezüglich der Pathogenese können wir nach dem oben Gesagten aus dem humoralen Bilde einige Aufschlüsse erwarten, da wir ja gesehen haben, daß die obigen drei Gruppen, die nach dem im Vordergrunde stehenden anatomischen Prozeß eingeteilt sind, auf Grund des Liquorbefundes sich bis zu einem gewissen Grade voneinander trennen lassen. Hinzu kommt noch ein negatives Kriterium insofern, als das von der Paralyse weitgehend unterschiedene humorale Bild der Gehirnsyphilis auch nicht jene pathogenetischen Überlegungen gestattet, wie wir sie bei der Paralyse getan haben. Hier stehen eben im Vordergrunde der entzündliche, gummöse oder Gefäßprozeß, nicht aber der schwere, diffuse, zu Abbauvorgängen des Parenchyms führende Prozeß der Paralyse. Die Diagnostik wird durch das humorale Bild wesentlich gefördert; sie gestattet meist die Differenzierung von der Paralyse und die Abgrenzung in der Gruppe selbst. Hier sei auch auf das bezüglich der Paralyse Gesagte nachdrücklichst verwiesen. Die Prognostik kann aus dem humoralen Syndrom insofern Nutzen ziehen, als nicht allzu starke Werte, die speziell bei der Liquoruntersuchung hervortreten, ohne Tendenz zur Abschwächung, eine ungünstige Beurteilung erfahren müssen. Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß auch bei starker Besserung der Liquorveränderungen das Krankheitsbild doch stationär bleibt.

Für die Therapie ist das humorale Syndrom ein guter objektiver Maßstab, denn meist lassen sich die Folgen der Therapie durch intensive Besserungen des Liquorbefundes nachweisen und es ist dringend indiziert, eine Behandlung, die keine genügenden günstigen Veränderungen des Liquorbefundes herbeiführt, durch eine andere zu ersetzen und den Patienten so

lange zu behandeln, bis der Liquorbefund negativ wird. Ich muß hier wiederholen, was ich schon an anderer Stelle gesagt habe, daß ich nämlich in dieser Hinsicht ein Anhänger der diesbezüglichen Erfahrungen von Gennerich und Dreyfus bin und die skeptische Beurteilung, die zuletzt Weigeldt geäußert hat, nicht teile.

### cc) Andere Formen.

In dieser Gruppe wäre erstens jener Fälle zu gedenken, die Weil und Kafka als Übergangsfälle bezeichnet haben, das sind nämlich Fälle, bei denen einzelne Symptome für das Vorhandensein einer Erkrankung des Z. N. S. sprechen, ohne daß sich klinisch eine bestimmte Diagnose stellen läßt. Weil und Kafka haben gezeigt, daß in solchen Fällen das humorale Bild meist schon deutlich ist und sich für die Diagnose mit Vorteil verwenden läßt. Demgegenüber stehen freilich Fälle, bei denen das klinische Krankheitsbild schon ausgesprochen ist, bei denen aber die Blut- und Liquorreaktionen noch nicht das charakteristische Bild bieten. Bezüglich dieser Fälle besteht noch keine Einigung. Edel und Piotrowski glaubten auf Grund ihrer Untersuchungen nachweisen zu können, daß bei initialen Paralysen die Wa. R. im Liquor das erste positive Symptom ist. Die Annahmen wurden aber von anderen Autoren nicht geteilt, denn diese haben als Initialsymptome positive Wa. R. im Blute, Zellvermehrung und positive Phase I im Liquor angenommen. Ich selbst neige auf Grund meiner Untersuchungen mehr den Angaben von Edel und Piotrowski zu; bei den Liquorveränderungen in allen anderen Stadien der Lues ist die Vermehrung der Zellen, dann die Phase I das humorale Initialsymptom, bei der Paralyse aber sieht man sehr häufig schon im Anfangsstadium das Vorkommen ausgesprochener humoraler Syndrome, in anderen Fällen scheinen tatsächlich die biologischen Liquorreaktionen die erste humoral-pathologische Erscheinung zu sein. Die Bedeutung des humoralen Befundes hat auch bei einer Störung eine besondere Diskussion hervorgerufen, nämlich bei den isolierten Pupillenläsionen. Nonne hat sich diesbezüglich dahin geäußert, daß hier ein normaler Liquor eine günstige Prognose gäbe, ein pathologischer diese als zweifelhaft ansehen lasse. Aßmann hebt die begründete Möglichkeit der späteren manifesten Erkrankung einer Nervenlues bei positivem Liquor hervor, Wullenweber folgt auf Grund seines Materials der Ansicht Nonnes, Fuchs betont, daß jedes krankhafte Liquorsymptom auf eine erhebliche Gefährdung des Trägers hinweise. Dreyfus hat den Satz ausgesprochen: „Die schwerste isolierte Pupillenanomalie kann durchaus gutartig, die leichteste der Vorläufer einer Paralyse sein“.

F. Plaut hat im Jahre 1913 über Halluzinosen der Syphilitiker berichtet, die er in akute und chronische einteilte, die akuten Formen wurden wieder eingeteilt in solche des Sekundärstadiums, des Tertiärstadiums und der Späterkrankungen der Syphilis. Er suchte auch durch genaue, der damaligen Zeit entsprechende Untersuchung des humoralen Bildes festzustellen, wie weit hier eine Erkrankung des Z. N. S. anzunehmen war. Bei den akuten Formen wurde jedesmal ein pathologischer Liquor nachgewiesen, bis auf einen Fall, der aus der Ära vor der Liquoruntersuchung stammte.

Überall, bis auf einen Fall, lagen auch die neurologischen Anzeichen einer Erkrankung des Z. N. S. vor. Bei den chronischen Formen war im ersten Falle die Wa. R. bei höheren Werten positiv, im zweiten bestand Zellvermehrung und einmal auch positive Phase I, im dritten Zellvermehrung und schwach positive Wa. R. bei 0·2, im vierten Wa. R. positiv bei höheren Konzentrationen, leichte Zellvermehrung und im fünften negativer Liquor. Es muß hierzu betont werden, daß positive Liquorbefunde in den Frühstadien der Lues ohne klinisch nachweisbare Erkrankung des Z. N. S. damals noch nicht bekannt waren, wodurch ja die Beurteilung der humoralen Befunde dieser Fälle zweifellos etwas erschwert wird. Bei der großen Seltenheit dieser Fälle ist ihre Beurteilung und klinische Eingruppierung schwierig, doch dürften wir wohl in der größeren Mehrzahl akute oder chronische seelische Störungen im Verlaufe der Syphilis annehmen, ohne daß einer der bekannten Hirnprozesse vorlag.

Die Plautschen Halluzinosen der Syphilitiker mögen den Übergang bilden zu den psychischen Erscheinungen im Verlaufe der Lues überhaupt und zu den humoralen Befunden bei der Syphilis ohne manifeste Erkrankung des Z. N. S. Im Sekundärstadium der Lues sehen wir manchmal Verwirrtheit und Benommenheit, die sich mit den subjektiven Erscheinungen starker Kopfschmerzen, besonders in der Nackengegend kombiniert und dann meist das Bild der frühsyphilitischen Meningitis darstellt. Die humoralen Befunde ähneln denen der akuten Form der meningitischen Gehirnsyphilis, nur daß die entzündlichen Reaktionen noch mehr im Vordergrunde stehen und von denen der akuten nichtsyphilitischen Meningitis nur durch das Vorhandensein der Luesreaktionen im Blut und Liquor abzugrenzen sind, dies umsomehr, als auch das klinische Bild, wie besonders die Schule Nonnes mitgeteilt hat, manchmal der akuten infektiösen nichtsyphilitischen Meningitis sehr ähnlich ist. Ferner sind die sogenannten Neurorezidive manchmal mit leichten seelischen Störungen verbunden; das humorale Bild ähnelt hier sehr demjenigen bei der frühsyphilitischen Meningitis.

Die letzten Jahre haben nun Arbeiten gebracht, die uns gezeigt haben, daß es krankhafte Liquorveränderungen in allen Syphilisstadien gibt, ohne daß objektive krankhafte Symptome von Seiten des Z. N. S. bestehen. Es kann hier nicht der Ort sein, ausführlich auf dieses Gebiet einzugehen; ich verweise diesbezüglich auf meinen Abschnitt im „Handbuch der Serodiagnostik der Syphilis“. Die positiven Liquorbefunde sind im seronegativen Primärstadium sehr selten, werden nach Erscheinen der Wa. R. im Blute häufiger und durch Behandlung schwerer zu beeinflussen. Im floriden Sekundärstadium nehmen die Liquorbefunde an Häufigkeit und Stärke zu; diese sind besonders oft vorhanden bei Alopecie und Leukoderma. Nach Fleischmann neigen Fälle mit schweren Hautveränderungen weniger zu positivem Liquor. Im Tertiärstadium der Lues sind positive Liquorbefunde noch häufiger und anscheinend weitgehend abhängig von der Stärke und Art der vorausgegangenen Behandlung. Im Latenzstadium nehmen die Befunde wieder allmählich ab.

Es wären nun noch zwei Punkte zu besprechen, und zwar erstens, wie lassen sich die pathologischen Liquorbefunde in den Frühstadien der Lues ohne Erkrankung des Z. N. S. von jenen bei vollausgesprochener syphilitischer Späterkrankung des Z. N. S. abgrenzen, zweitens, welchen Wert hat ein patho-

logischer Liquorbefund in den Frühstadien der Lues ohne Erkrankung des Z. N. S. in bezug auf die Prognose einer spätsyphilitischen Erkrankung des Z. N. S.? Zu dem ersten Punkte wäre zu sagen, daß die Liquorbilder in den Frühstadien der Syphilis ohne klinische Erkrankung des Z. N. S. nicht jenen besonderen Charakter haben — wenn wir von der typischen frühsyphilitischen Meningitis und den Neurorezidiv absehen — als bei den spätsyphilitischen Erkrankungen des Z. N. S.; die Befunde sind außerdem schwächer mehr passagärer Natur und oft sind nur einzelne Liquorreaktionen beteiligt. Die Hämolysinreaktion zeigt nur äußerst selten positiv und dann nur in geringen Spuren. Ebenso ist die Wa. R. im Liquor sehr selten vorzufinden und erst bei höheren Werten. Die Kolloidreaktionen zeigen nur die Lueszacke. Von der Paralyse ist also eine Abgrenzung durchaus möglich, ebenso auch meist von der Gehirnsyphilis, wenn es sich nicht gerade um einen veralteten Fall oder um eine Endarteriitis syphilitica der kleinen Hirnrindengefäße handelt; aber auch klinischerseits wird ja hier die Abgrenzung leicht möglich sein. Gehen wir nun zum zweiten Punkte über. Hier kann heute noch nichts Endgültiges gesagt werden, da die Meinungen der Autoren noch zu sehr auseinandergehen. Man muß aber einen pathologischen Liquorbefund in der Praxis so behandeln, als würde er mit Sicherheit der Vorläufer einer Spätsyphilis des Z. N. S. sein. Nur dann wird man bis zur Klärung des ganzen Problems das ruhige Gewissen haben, alles zur Verhütung einer Späterkrankung des Z. N. S. getan zu haben; im übrigen stehen heute viele Forscher auf dem Standpunkt, daß sich im Sekundärstadium der Syphilis die Grundlage entwickle, speziell für die spätere Paralyse und Tabes. A. Hauptmann sagte in seinem Referat ausdrücklich: „Der Beginn der Metalues muß in das Sekundärstadium verlegt werden". Solche Ansichten verpflichten uns zur strengsten Verfolgung aller Erscheinungen des Sekundärstadiums der Lues, und unter diesen dürfte ein krankhafter Liquorbefund nicht das Geringste sein.

## h) Psychosen bei organischen Erkrankungen des Zentralnervensystems.

### aa) Hirntumor.

Die Tumordiagnose im Blute hat in den letzten Jahren neue Wege eingeschlagen, die angeblich zu sehr guten Erfolgen führen. Hier kann auf diese neuen Reaktionen noch nicht eingegangen werden, weil sie theoretisch und praktisch noch nicht genügend durchgearbeitet sind. Von den früheren Methoden zum Nachweis des Tumors aus dem Serum bewähren sich immer noch am besten die A. R., die manchmal sogar die Art des Tumors anzeigt, ferner die Erhöhung des antitryptischen Indexes. Bezüglich des Liquorsyndroms wäre zu berichten, daß der Druck sehr stark erhöht ist, die Zellen können leicht vermehrt sein, die Phase I-Reaktion ist meist positiv, aber nur bei 50% Konzentration, die Wa. R. ist negativ, ebenso die Hämolysinreaktion, wenn sie nicht durch Blutbeimengung hervorgerufen wird; die Kolloidreaktionen zeigen ein negatives Ergebnis oder bieten unspezifische Kurvenformen. Die Chloride sind vermindert, der Zuckergehalt vermehrt. Lange hat besonders eingehend sich mit diesem Gebiet beschäftigt und hat besonderes Gewicht gelegt auf die Xanthochromie des Liquors in diesen Fällen. Er betont ferner als differentialdiagnostisch

wichtig die Vermehrung des Gesamteiweißes, die meist fehlende Zellvermehrung, die Verschiebung nach oben bei der Goldreaktion, die negative Wa. R.

Für die Pathogenese besagen diese Liquorreaktionen wenig, hier wird eine einwandsfreie aufgebaute Serumforschung Klärung bringen können.

Die Diagnostik wird am meisten dadurch gefördert, daß sich auf Grund des humoralen Befundes andere Erkrankungen des Z. N. S. ausschließen lassen. In manchen Fällen mag auch der Liquorbefund, wie Lange hervorhebt, zur Ermöglichung der richtigen Diagnose beitragen.

Für die Prognostik und Therapie spielen die humoralen Befunde in ihrer heutigen Form keine Rolle.

### bb) Multiple Sklerose.

Bei dieser Erkrankung sind die von den Autoren berichteten Befunde verschiedener Art und scheinen mit dem Krankheitsstadium zusammenzuhängen. Bezüglich des Blutbefundes sind mir keine ausführlichen Arbeiten bekannt, wir wissen nur, daß die Wa. R. immer negativ ist, die A. R. meist Gehirnrindenabbau zeigt, eventuell auch Reaktionen mit anderen Organen, und daß die antitryptische Kraft erhöht ist. Der Liquor ist nach Eskuchen in 50% der Fälle vollkommen normal, die übrigen 50% zeigen in bezug auf Zellen normale Werte bis Grenzwerte bis mäßige Pleozytose, die Phase I zeigt so gut wie immer ein positives Resultat, die Wa. R. ist im Liquor immer negativ, ebenso die Hämolysinreaktion. Die Kolloidreaktionen zeigen entweder unspezifische Kurven oder Kurvenformen, die jenen der Lues nahestehen, ja auch abgeschwächte Paralysenkurven kommen vor.

Die Pathogenese der multiplen Sklerose wird nur insofern durch den humoralen Befund bereichert, als er die Annahme des infektiösen Charakters der Erkrankung bestätigt.

Die Diagnostik kann durch die charakteristischen Züge des humoralen Bildes, vor allem positive Kolloidreaktionen vom Luestypus, bei negativer Wa. R. im Liquor gefördert werden; meist aber unterstützt sie nur den Ausschluß anderer Erkrankungen des Z. N. S.

Die Prognostik kann durch den humoralen Befund insofern eine Stütze erhalten, als anscheinend stärkere Liquorbefunde noch frischere, den Heilmitteln mehr zugängliche Prozesse anzeigen. Die Therapie kann vielleicht in gleichem Sinne durch den Liquorbefund beeinflußt werden.

### cc) Encephalitis epidemica.

Ähnlich wie bei der multiplen Sklerose sehen wir bei der epidemischen Encephalitis teils negative, teils schwach positive Liquorbefunde, und die Angaben der Autoren schwanken gerade über diesen Punkt. Eskuchen hat die Ergebnisse der Literatur zusammengestellt. Über Blutbefunde liegt nichts vor. Der Liquor ist nach Eskuchen meist wasserklar, selten xanthochrom oder trüb, er zeigt eine leichte Pleozytose, die auch stärker sein kann und die in ihrer Intensität die Globulinvermehrung überragt, die auch fehlen kann. Die Wa. R. ist negativ; ebenso die Hämolysinreaktion. Der Zuckergehalt ist vermehrt; die Kolloidreaktionen zeigen manchmal eine Kurvenform vom

syphilitischen Typus, manchmal auch unspezifische Formen. Ich kann mich auf Grund meines Materials den Eskuchenschen Befunden anschließen, wenn ich sie auch nicht so typisch gefunden habe. Für Pathogenese, Diagnostik, Prognostik und Therapie gilt bezüglich des humoralen Syndroms dasselbe, was ich bei der Besprechung der multiplen Sklerose gesagt habe.

### dd) Andere Formen.

Der Cysticercus des Gehirns geht manchmal mit Liquorveränderungen einher, indem sich in ihm charakteristische Elemente und eosinophile Zellen finden können. Auch läßt sich sowohl mit dem Blut wie mit dem Liquor die Komplementbindungsmethode nach Weinberg (siehe Seite 26) ausführen. — Der Pseudotumor cerebri (Nonne) sowie die Hirnschwellung gehen ohne deutliche Liquorveränderungen einher. Die übrigen Seelenstörungen bei organischen Erkrankungen des Z. N. S. zeigen außer einer Vermehrung des Globulins keine pathologischen humoralen Veränderungen.

### i) Idiotie und Infantilismus.

Die Idiotie- und Infantilismusformen bieten in bezug auf ihre Ätiologie ein buntes Bild, und daher werden auch die humoralen Syndrome bei diesen Erkrankungsformen verschiedener Art sein müssen. Wenn wir Weygandts Einteilung[31]) folgen, so wird die erste Abteilung, nämlich die historischen Gruppen, und zwar Schwachsinn durch Erziehungsmangel und Schwachsinn durch Sinnesmangel, hier ausscheiden. Das gleiche gilt aus naheliegenden Gründen für die zweite Abteilung, für geistige Schwäche, infolge Anlagehemmung. Es wäre freilich lohnenswert, in schweren Fällen von Mikrozephalie oder von Nanosomia vera die Beeinflussung des ganzen Stoffwechsels speziell der inneren Sekretion, kennen zu lernen; doch bestehen, soviel ich weiß, keine diesbezüglichen Untersuchungen. In der dritten Abteilung, dem Schwachsinn auf entzündlicher Grundlage, in der bekanntlich die Fälle von Hirnentzündung und Hydrozephalie untergebracht sind, muß ebenfalls noch Untersuchungsmaterial beigebracht werden. Bei der letzteren erwähnten Erkrankung ist ja der Liquor in einzelnen Fällen untersucht worden, der neben einer starken Druckerhöhung meist eine leichte Vermehrung des Zell- und Eiweißgehaltes, oft auch herabgesetztes spezifisches Gewicht, aufweist. Die vierte Abteilung umfaßt die endogene Gruppe. Über die Tay-Sachs-Idiotie bestehen zwar ausgezeichnete anatomische Untersuchungen, humorale Befunde sind aber anscheinend nicht erhoben worden. Die zweite Gruppe dieser Abteilung, die tuberöse hypertrophische Sklerose, ist zwar sehr interessant, auch hier bestehen gute klinische und anatomische Untersuchungen, aber serologische Befunde sind kaum erhoben worden. Ich habe im Jahre 1913 das Blut eines solchen Falles

[31]) Einer persönlichen Mitteilung Weygandts entnehme ich, daß er obige Einteilung auf Grund neuerer Erfahrungen in einigen Punkten abgeändert hat. Er stimmt aber mit mir darin überein, daß für die Zwecke dieses Buches die hier gebrachte Einteilung genügt.



nach Abderhalden untersucht und Abbau von Gehirn, Schilddrüse und Ovarium nachgewiesen. Der Mongolismus, die dritte Gruppe dieser Abteilung, ist häufiger in den Körperflüssigkeiten untersucht worden, weil man der Anschauung war, daß Syphilis bei diesen Fällen eine Rolle spielen würde. Weygandt beschreibt einen Fall dieser Erkrankung, der ein Alter von 41 Jahren erreichte und der im Liquor eine schwach positive Wa. R. darbot. Ich hatte Gelegenheit, eine Reihe von derartigen Fällen in jüngerem Alter zu untersuchen, konnte aber positive serologische für Syphilis sprechende Befunde nicht nachweisen. Clemenz ist der Ansicht, daß hereditäre Lues in dritter Generation bei der Entstehung des Mongolismus eine Rolle spielt. Bezüglich der endokrinen Genese hat man verschiedene Vermutungen ausgesprochen; besonders häufig wird die Schilddrüse mit dieser Erkrankung in Zusammenhang gebracht. Humorale Untersuchungen, die nach dieser Richtung hin hätten aufklärend wirken können, bestehen nicht. In der Abteilung des Infantilismus scheiden hier die dystrophischen Formen aus, zumal teils geeignete Befunde bei ihnen nicht zu erwarten sind, teils die durch Alkohol und Lues hervorgerufenen Formen sich den betreffenden Kapiteln dieses Buches anschließen. Dagegen gibt die zweite Untergruppe nämlich die des glandulären Infantilismus noch zu ausführlichen Untersuchungen Anlaß. Im Status thymicolymphaticus fanden wir starke Vermehrung der Weißen, ausgesprochene Lymphozytose und Abbau von Thymus und anderen endokrinen Organen. Die auf Schilddrüsenstörung beruhenden Fälle, also der Hyperthyreoidismus, das Myxödem, der endemischen Kretinismus, der strumöse Schwachsinn lassen sich vom humoralen Standpunkt nach den Kriterien beurteilen, die wir bei der Besprechung der groben Störungen der Schilddrüse mitgeteilt haben. Im Vordergrund steht also hier die Bestimmung der Blutgerinnungszeit, das Blutbild, der Eiweißquotient des Blutes eventuell auch der Zuckergehalt, die A. R. und die Bestimmung des antitryptischen Indexes. Bezüglich des Dysgenitalismus, der Hypophysenstörungen, zu welch letzteren nach Weygandt gehören die Akromegalie mit Schwachsinn, die adiposo-genitale Idiotie, der hypophysäre Zwergwuchs, ferner der Dysadrenalismus und der polyglanduläre Infantilismus, muß ich ebenfalls auf das hinweisen, was ich bei den groben Störungen der inneren Sekretion gesagt habe. Eines von mir beobachteten Falles sei hier als Paradigma Erwähnung getan. Es handelte sich um ein 8jähriges Kind, das schwachsinnig war, und zwar einige Erscheinungen des Mongolismus bot, sich jedoch unter diese Gruppe nicht einreihen ließ. Es bestand außerdem Sprachstörung, breitbeiniger Gang, sonst aber keinerlei Erscheinungen, die auf eine bestimmte endokrine Genese hingedeutet hätten. Das Röntgenbild des Schädels zeigte einen verbreiterten Türkensattel. Die A. R. bot deutlichen Abbau von Hypophyse, schwächeren von Schilddrüse dar; das Blutbild ergab Lymphozytose, Mononukleose und leichte Eosinophilie. Die Blutgerinnungszeit war etwas beschleunigt. Es wurde eine pluriglanduläre Störung angenommen und das Kind, das schon erfolglos mit Schilddrüsentabletten behandelt worden war, wurde einer kombinierten Pituglandol-Thyradenkur unterworfen, unter der sich der körperliche und geistige Zustand weitgehend und überraschend besserte. Eine besonders wichtige Abteilung bilden die Schwachsinns-

formen auf erbsyphilitischer Grundlage. Hier bestehen eine Reihe von Untersuchungen, so von Kellner, Clemenz, Brückner und Rautenberg, die in 13% der Fälle eine positive Wa. R. gefunden haben, während Thomsen, Boas, Hjort und Leschly nur zu 1·5% gekommen sind, dagegen Atwood 14·7%, Lippmann 13·2% positive Reaktion im Blute sahen. Liquoruntersuchungen sind von diesen Forschern nicht ausgeführt worden. Ich habe eine große Reihe derartiger Fälle untersucht, und zwar die Wa. R. im Blute mit allen Verfeinerungen angesetzt und außerdem auf Normalambozeptor und Komplement gefahndet. 51 Fälle sollen der Betrachtung zugrunde gelegt werden, von diesen wurden eine Reihe mehrmals untersucht. Die Originalreaktion nach Wassermann war positiv in 17 von 48 Fällen, die Modifikation nach Stern ergab ein positives Resultat in 19 Fällen, zeigte Selbsthemmung in 7 Fällen und war negativ in 22 Fällen; die Baryumsulfatreaktion nach Wechselmann, die nur in den wassermann-negativen Fällen angestellt wurde, ergab noch 5 positive Resultate bei 22 negativen, ebenso die Jacobäussche mit Normalambozeptorabsorption noch 8 positive Fälle und 18 negative. Die Kältemethode nach Jacobsthal, die damals neu war, wurde in 27 Fällen angestellt, 14 boten ein positives Resultat (davon hatten 7 eine positive Wassermannsche Originalreaktion, 13 eine negative). Daraus ergibt sich, daß die Häufigkeit der positiven Wassermannschen Reaktion nicht nur abhängig ist vom Alter der Patienten, sondern auch von der Art der angewendeten Serumreaktionen. Es ist daher unbedingt notwendig, neben der Originalreaktion auch die Verfeinerungen auszuführen; es ergibt sich dann ein Prozentsatz, der viel höher ist, als die in der Literatur angegebenen. Bezüglich des Komplement- und Normalambozeptorgehaltes des Blutes in diesen Fällen zeigte sich folgendes: Das Komplement war erhalten in 23 Fällen, vermindert in 8, geschwunden in 15 Fällen. Der Normalambozeptor war vorhanden in 34 Fällen, vermindert in 8 Fällen, negativ in 4 Fällen. Dabei fand sich die interessante Tatsache, daß überall dort Komplementschwund nachweisbar war, wo klinische Symptome von seiten des Z. N. S. bestanden. Der Liquor solcher Fälle wurde in größerem Maßstabe in meinem Laboratorium von Elsbeth Haas untersucht, es zeigte sich, daß er nur dann positiv war, wenn klinische Symptome von seiten des Z. N. S. vorlagen, wobei die Liquorveränderungen denselben Gesetzen gehorchten, wie bei den sonstigen syphilitischen Erkrankungen des Z. N. S. Die übrigen von Weygandt angegebenen Formen des Schwachsinns unterscheiden sich in nichts nach den bisherigen Untersuchungen von den Befunden der ätiologisch nahestehenden Geistesstörungen; das gleiche gilt bezüglich der Frühformen der Psychosen und Psychoneurosen.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß zur Erforschung der Idiotieformen die humorale Untersuchung noch bisher wenig angewendet worden ist, daß sich aber gerade hier ein Gebiet zeigt, in dem für die Untersucher fraglos dankbare Ergebnisse bereitliegen.

### k) Andere psychische Erkrankungen.

Wir haben im vorausgehenden vor allem Psychosen besprochen, die von den meisten Schulen anerkannt werden und bei denen auch die klinische

Möglichkeit einer schärferen Abgrenzung besteht. In diesen Kapiteln nun haben wir uns mit jenen Geisteskrankheiten zu beschäftigen, die entweder nicht von allen Klassifikationen angenommen worden sind oder deren Abgrenzung schwierig ist. Ferner haben wir noch nachzutragen jene psychischen Störungen, wie sie bei Vergiftungen und bei körperlichen Erkrankungen auftreten.

Zuerst wäre die Frage der humoralen Befunde bei den Erkrankungen der Paranoiagruppe zu besprechen. Ewald betont mit Recht, die Schwierigkeiten dieses Gebietes und ich stimme auch mit Ewald darin überein, daß schon die Fälle der Dementia paranoides sich seltener und schwächer bei der A. R. am Abbau zu beteiligen pflegen, als die Hebephrenie und Katatonie. Die Paraphrenie Kraepelins, die ja gewissermaßen einen Übergang zwischen der Dementia praecox und der echten Paranoia bildet, scheint auch serologisch zwischen beiden Gruppen zu stehen. Bei der echten chronischen Paranoia finden wir, soweit ich die Literatur überblicken kann, und so weit mir Erfahrungen zu Gebote stehen, meist negative oder normale Ergebnisse der in erster Linie in Betracht kommenden humoralen Reaktionen. Diese Formen, deren Abgrenzung und klinische Stellung bisher noch so wenig gesichert ist, müssen heute noch auch bezüglich der humoralen Befunde eine Sonderstellung einnehmen, die Ergebnisse können gebucht werden, aber es dürfen keine Folgerungen aus ihnen gezogen werden.

Etwas Ähnliches gilt bezüglich der Amentiagruppe, die ja nur von einigen Schulen anerkannt wird. Hier haben Pfeiffer und de Crinis bezüglich der antitryptischen Kraft des Serums ähnliche Ergebnisse gehabt wie beim Jugendirresein. Es ist aber nötig, jene Fälle von Amentia, die man nicht bei dem Jugendirresein, den symptomatischen Psychosen oder bei der Arteriosklerose des Gehirns unterbringen kann, als unklare Fälle besonders zu rubrizieren.

Gehen wir nun auf die Psychosen infolge von exogenen Vergiftungen ein, so wäre in erster Linie des Alkoholismus zu gedenken. Es muß hier ein Unterschied gemacht werden zwischen Alkoholismus ohne Psychose und jenem mit Psychose, ferner zwischen akuten und chronischen Alkoholpsychosen. Ewald betont mit Recht, daß unter Alkoholpsychosen manchmal Formen eingerechnet werden, die dem manisch-depressiven Irresein oder der Dementia praecox angehören, ferner wissen wir, daß meist eine schwere degenerative Veranlagung zur Entstehung der Alkoholpsychosen führt. Dies alles müssen wir bedenken, wenn wir an die Beurteilung humoraler Befunde beim Alkoholismus gehen. Tatsächlich sind auch die wenigen bisher untersuchten Fälle in ihren humoralen Ergebnissen nicht eindeutig. Im Blute findet sich oft eine Vermehrung gewisser Fermente, besonders des diastatischen; der antitryptische Titer ist meist erhöht, und die A. R. zeigt verschiedenartige Bilder vom negativen bis zum Abbau mehrerer Organe. Die Abbaubefunde sind aber viel deutlicher beim Alkoholismus mit Psychose, als bei jenem, der ohne Geistesstörung auftritt. Besonders häufig wurde im letzteren Falle Abbau von Gehirnrinde gefunden, Martini betont auch das Vorkommen von Leberabbau. Die Zerebrospinalflüssigkeit zeigt bei der akuten Alkoholvergiftung Drucksteigerung und manchmal erhöhten Alkoholgehalt, der nicht selten größer als jener des Blutes ist. Beim Delirium tremens kann der Liquor

Azeton und Azetessigsäure enthalten. Beim chronischen Alkoholismus ist der Liquor meist unverändert. Treten organische Veränderungen des Gehirns hinzu, so ist meist der Globulingehalt des Liquors vermehrt. Bei der Pachymeningitis haemorrhagica finden wir den Liquor bluthaltig oder xanthochrom, wobei er wahrseheinlich infolge des Blutgehaltes eine Kurve zeigt, die jenen der akuten Meningitis ähnlich ist. Andere Vergiftungen, wie der Morphinismus und der Kokainismus, bieten nach den bisher bekannten Untersuchungen keine Besonderheiten in bezug auf die humoralen Befunde nach den von uns beschriebenen Richtungen.

Die Psychosen bei körperlichen Erkrankungen, also in erster Linie bei Infektionskrankheiten und Stoffwechselstörungen geben ein humorales Bild, das natürlich mit abhängig ist von der Art der zugrundeliegenden Erkrankung. So werden wir bei Geistesstörungen die im Verlaufe von Infektionskrankheiten auftreten, entsprechende Erscheinungen beobachten, z. B. meist Vermehrung der Polynukleären im Blute, während beim Typhus ja eine Leukopenie vorhanden ist. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen wird stark erhöht sein, die A. R. ein uneinheitliches Bild geben, daß entweder negativ ist oder schwachen und vorübergehenden Abbau einzelner Organe aufweist. In Sepsisfällen wird oft die bakteriologische Untersuchung des Blutes zu geeigneten Ergebnissen führen können. Die Zerebrospinalflüssigkeit wird je nach der Art der Infektion und nach der Beteiligung der Z. N. S. und der Meningen dabei ein verschiedenartiges Bild bieten. Bei Diphterie sind häufig Bakterien im Liquor nachgewiesen worden; bei postdyphtheritischer Lähmung wurde noch Zellvermehrung beobachtet, bei Masern ist der Liquor, selbst wenn meningitische Erscheinungen vorhanden sind, normal. Dasselbe soll bei Scharlach und Variola der Fall sein. Auch bei Angina mit meningitischen Symptomen ist außer Druckerhöhung nichts Pathologisches im Liquor gefunden worden. Dagegen zeigen Pneumonie, Parotitis epidemica und Keuchhusten, wenn meningitische Symptome vorliegen, entzündliche Veränderungen. Bei den psychischen Störungen, wie sie das Fleckfieber darbietet, zeigt das Blut ein verändertes Zellbild, ferner eine positive Weil-Felixsche Reaktion sowie auch einen positiven Gruber-Widal. Im Liquor findet sich beim Fleckfieber starke Zellvermehrung, positive Phase I, Normalambozeptor und Komplementgehalt, sowie positive Weil-Felixsche Reaktion. Es läßt sich also die Diagnose des Fleckfiebers durch die humorale Untersuchung erfolgreich klären.

Da jede Infektionskrankheit oft infolge Mischinfektion zu einer Meningitis führen kann, da außerdem die akute infektiöse nichtsyphilitische Meningitis zu Seelenstörungen führen kann, die in ihrer Ätiologie nicht immer gleich erkannt wird, so ist es hier wohl am Platze, auch einiges über das humorale Syndrom der akuten Meningitis zu sagen. Das Blut zeigt meist keine anderen Veränderungen als die, die wir bei den Infektionskrankheiten kennen gelernt haben. Die Wa. R. und die anderen Luesreaktionen des Serums sind immer negativ. Der Liquor ist weitgehend und charakteristisch verändert, der Druck ist stark erhöht, sein Aussehen ist meist in bezug auf Farbe, Durchsichtigkeit und Homogenität verändert, die Liquorzellen sind hochgradig

vermehrt, der Gesamteiweiß- und Globulingehalt ist vermehrt, wobei die Globuline schon bei 28%iger Ammoniumsulfatkonzentration auszufallen beginnen; besondere Globulinreaktionen wie die von Braun und Husler sind deutlich positiv, der Zucker ist vermindert, die Wa. R. ist negativ, die Hämolysinreaktion ist stark positiv und zeigt das Vorhandensein von Normalambozeptor und Komplement an, die Kolloidreaktionen weisen eine typische Kurve auf. (Siehe Abbildungen 12, 13, 14, IV.) Die bakteriologische Untersuchung gestattet in den meisten Fällen die Abgrenzung der Meningitisart auf Grund der Feststellung des Erregers. Die humorale Untersuchung erlaubt hier eine vollkommene Klärung der Pathogenese, sie ist ferner bei der Diagnostik entscheidend, sie trägt zur Prognostik bei, freilich nur mit Vorsicht, weil sich häufig bei der akuten Meningitis ein wechselndes Bild bietet. Auch die Therapie läßt sich durch die Liquoruntersuchung gut kontrollieren.

Von chronischen Infektionskrankheiten wären noch kurz die Tuberkulose und die Lepra zu berühren. Bei der Tuberkulose ist man bekanntlich bemüht, verschiedene Methoden ausfindig zu machen, um die Diagnose überhaupt auch bei negativem Sputumbefund zu sichern und die Feststellung zu machen, ob es sich um eine aktive Form handelt. Bekanntlich hat diesbezüglich die Eigenharnreaktion nach Wildbolz viel von sich reden gemacht, ohne aber daß sie die Hoffnungen erfüllt hätte. Etwas Ähnliches gilt bezüglich der Serumreaktionen. Hier steht im Vordergrunde die Komplementbindungsreaktion mit dem Antigen von Besredka, sowie jene, die neuerdings von Wassermann angegeben worden ist. Von der ersten Reaktion ist es bekannt, daß sie auch bei anderen Erkrankungen z. B. bei Syphilis positiv auftritt, daher nur mit großer Vorsicht verwertet werden kann; über die letztere Reaktion fehlen noch Nachprüfungen. Im Liquor hat man versucht, speziell bei den tuberkulösen Erkrankungen der Meningen Präzipitationsreaktionen verschiedener Art auszuführen, doch haben sich diese nicht eingebürgert. Im übrigen ist der Liquor leicht verändert, wenn es sich um tuberkulöse Erkrankungen des Gehirns oder die sogenannte Tuberkulose der Meningen, stark verändert, wenn es sich um eine tuberkulöse Meningitis handelt. Hier sind die Charakteristika folgende: Die Lumbalflüssigkeit zeigt feine Netze und spinnwebartige Trübungen, das Zellbild besteht hauptsächlich aus Lymphozyten, die übrigen Liquorreaktionen sind ähnlich denen bei den anderen Formen der akuten infektiösen Meningitis, in vielen Fällen lassen sich Tuberkelbazillen bei geeigneter Technik im Liquor nachweisen. Bei inneren Erkrankungen, besonders Stoffwechselerkrankungen sehen wir neben den aus der inneren Medizin bekannten humoralen Veränderungen auch manchmal Liquorveränderungen. Für Nierenkrankheiten speziell die Schrumpfniere, ist charakteristisch eine Vermehrung der Chloride, bei Niereninsuffizienz zeigt sich eine Erhöhung des Reststickstoffes in der Spinalflüssigkeit. Besonders deutlich ist das Liquorbild bei der Urämie. Hier ist meist der Druck erhöht, das Aussehen der Flüssigkeit ist manchmal trübe, oft besteht eine Vermehrung der Liquorzelien, der Harnstoffgehalt ist erhöht, der Reststickstoff und die Chloride sind vermehrt, während die Eiweißwerte im Liquor meist normal sind. Es ist daher von Wichtigkeit bei Psychosen, deren Ätiologie nicht klar ist, die aber urämischer Natur sein könnten, neben den Blutuntersuchungen (Gefrier-

punktsbestimmung, Reststickstoff) auch eine genaue Analyse des Liquors vorzunehmen. Auch im Verlauf des Diabetes können Geisteskrankheiten vorkommen. Hier ist es ebenfalls von Interesse, neben den üblichen Untersuchungsmethoden des Blutes und des Urins auch eine Untersuchung der Lumbalflüssigkeit auszuführen, da in ihr der Zucker meist deutlich vermehrt ist; im Koma sehen wir hohe Zahlen für Zucker und das Auftreten von Azeton und Azetessigsäure. In einem komatösen Zustand, dessen Ätiologie noch unklar ist, kann also durch die Liquoruntersuchung ätiologischer Aufschluß gewonnen werden.

Zusammenfassend wäre also zu sagen, daß auch bei den symptomatischen Psychosen eine genaue Untersuchung des humoralen Bildes ätiologische, diagnostische und prognostische Anhaltspunkte bieten kann.

---

# IV. Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse, Probleme und Ausblicke.

---

Bevor wir darauf eingehen, was die Ergebnisse der humoralen Untersuchung für die Psychiatrie bedeuten, wollen wir resumieren, was wir an Ergebnissen und Methoden berichten konnten, und alles noch einmal kurz an uns vorüberziehen lassen.

Wir haben gesehen, daß unser Gebiet sich von den verschiedensten Seiten aus bearbeiten läßt und hier auch tatsächlich schon Ergebnisse zutage gefördert worden sind. In der Immunbiologie sahen wir hauptsächlich Erfolge erzielt bei jenen Geisteskrankheiten, die akuten oder chronischen Infektionen entstammen; so konnte über Agglutinationserscheinungen der Spirochäten bei Lues berichtet werden und auch Präzipitationserscheinungen waren auf diesem Gebiet besprochen worden. Die Hämolysine des Blutes sahen wir hauptsächlich bei der Syphilis Veränderungen erleiden, und die Auffindung dieser Körper im Liquor wies uns auf die entzündlichen Erkrankungen des Z. N. S. hin. Wir konnten ferner berichten, daß die Untersuchungen auf Zytolysine ebenfalls zu interessanten Ergebnissen geführt haben, indem hier die auch heute noch nicht geklärte Frage der neurotoxischen Sera in den Vordergrund trat. Bezüglich der Bakteriolysine wurde auf die interessante Arbeit von Marguliés hingewiesen, aus der sich eine richtige neue biologische Eigenschaft der Zerebrospinalflüssigkeit ergibt. Die Wa. R. wurde in ihren Hauptmethoden besprochen, ihre praktische Verwendung diskutiert und besonders festgestellt, daß es heute feststeht, daß die Reagine der Wa. R. lokal, also außerhalb der Blutbahn, entstehen können. Zum Schlusse wurde der humoralen Eigenschaften der Anaphylaxie gedacht. Als Anhang daran wurden die Ausflockungsreaktionen besprochen, ihre Wichtigkeit zur Ergänzung der Luesdiagnose betont und bei Besprechung ihrer Theorie die Frage der Serumveränderungen bei der Lues überhaupt angeschnitten.

Wir haben uns dann weiter mit den Hormonen beschäftigt und gezeigt, daß bis jetzt das Adrenalin und nach Kendall auch das Hormon der Schilddrüse in seinem Aufbau bekannt ist, während über die Hormone der anderen Drüsen mit innerer Sekretion nur Vermutungen bestehen. Wir haben dann ferner auf die Schwierigkeiten des Nachweises der Hormone in den Körperflüssigkeiten hingewiesen und die am weitesten ausgearbeitete Methode der

Bestimmung des Adrenalins in den Körperflüssigkeiten besprochen. Es wurde dann weiter erwähnt, daß wir auch bezüglich der anderen Hormone Untersuchungen besitzen, deren Nachweis dadurch ermöglicht worden ist. Wegen der Schwierigkeiten in der Methodik sind aber die diesbezüglichen Prüfungen in der Psychiatrie nur in geringem Maße ausgeführt worden. Sie wurden auch dadurch in den Hintergrund gedrängt, daß man glaubte, in der Bestimmung der Abwehrfermente nach Abderhalden, in der Abderhaldenschen Reaktion, die aussichtsreichste Methode zum Nachweis der Störungen der inneren Sekretion zu haben. Wir haben die in Betracht kommenden Untersuchungsmethoden skizziert und sind dann auf das Wesen der A. R. eingegangen. Wir haben betont, daß wir der Ansicht sind, daß der A. R. tatsächlich ein Organabbau zugrunde liegt, daß Adsorptionseinflüsse dabei eine nur unwesentliche Rolle spielen. Als Ursache des Organabbaus nahmen wir Fermente an. Es war dann noch die Frage zu beantworten, ob man sich die Abwehrfermente als neu gebildet oder durch Übertritt von Zellfermenten in die Blutbahn entstanden denken soll. Wir schlossen uns mehr der ersteren Erklärung an, ließen aber sonst die Frage unentschieden. Das Problem der Organspezifität haben wir dahin zu beantworten versucht, daß die Abwehrfermente organspezifisch sind, daß aber im Krankenserum auch nicht organspezifische Fermente vorkommen. Auch die Frage der Geschlechtsspezifität glaubten wir bejahen zu können. Wir betonten dann, wie nötig es ist, vor Anstellung eines Versuchs die Organsubstrate auf ihre Reaktionsfähigkeit zu prüfen. Die praktische Verwendung in der Psychiatrie wurde an der Hand der neuesten und wichtigsten Arbeiten besprochen. Wir deuteten dabei darauf hin, daß in Wirklichkeit die Differenz zwischen den Untersuchungen der einzelnen Forscher, die sich mit der A. R. beschäftigt haben, nicht so groß ist, als sie den Anschein hat, und daß es oft viel mehr die Bewertung des zugrunde liegenden klinischen Materials und der Befunde selbst ist. Ich habe dabei, da ich in meinen diesbezüglichen Äußerungen mehrfach mißverstanden worden bin, gezeigt, daß im großen ganzen die Ergebnisse, die ich schon in meiner ersten Arbeit besprochen habe, von der Literatur bestätigt worden sind. Ich habe schließlich betont, daß wir durch die A. R. Gesetzmäßigkeiten kennen gelernt haben, deren Ausbau durch einfachere und einwandfreiere Methoden nur eine Frage der Zeit ist. Es folgt dann eine Erörterung der nicht organspezifischen Fermente, wobei gezeigt wurde, daß schon eine Reihe diesbezüglicher Untersuchungen bestehen, die Ergebnisse aber noch weit auseinander gehen. Als Resultat für die Psychiatrie konnten wir nur feststellen, daß bei den sogenannten organischen Psychosen die Fermente im Blut und Liquor vermehrt sein können, und daß speziell das lipolytische Ferment bei der Lues häufiger ist als bei der Nichtlues. Auf die Wichtigkeit der weiteren Bearbeitung dieses Gebietes wurde hingewiesen.

Hatten wir bisher Veränderungen der Körpersäfte beschrieben, die nach irgend einer Richtung hin als spezifisch angesehen werden müssen, so haben wir im folgenden Abschnitt die unspezifischen Erscheinungen besprochen. Wir gingen auf die Morphologie von Blut und Liquor ein, betonten, daß auf Grund der Untersuchungen der neueren Zeit gerade in der Bewertung des Blutbildes große Vorsicht nötig sei und wandten uns dann dem Blutbild

bei Störungen der inneren Sekretion zu. An der Hand von wichtigen Arbeiten wurde dann die Bedeutung von Serienuntersuchungen des Blutbildes bei Jugendirresein und bei Epilepsie besprochen und im Zusammenhang mit der letzten Erkrankung wurde die hämatologische Untersuchung des anaphylaktischen Anfalles gestreift. Wir stellen ferner fest, wie wichtig die quantitative Zelluntersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit ist. Bezüglich des qualitativen Zellbildes im Liquor mußten wir erkennen, daß eine Identifizierung aller Liquorzellen heute noch nicht möglich ist; wir wiesen auf die Unterschiede hin, die zwischen der hämatologischen und der histologischen Methode bestehen. Es wurde dann kurz die diagnostische Wichtigkeit des Vorkommens von Tumorzellen, Bakterien und Parasiten im Liquor besprochen. Weiter wurde hervorgehoben, wie wichtig die genaue Beobachtung des makroskopischen Aussehens der Körperflüssigkeiten ist, die speziell in der Liquordiagnostik eine große Rolle spielt. Dann folgt die Feststellung der aktuellen Reaktion, die mit Hilfe der Messung der Wasserstoffionenkonzentration erfolgt. Sie hat für Blut und Liquor gleich bedeutungsvolle Ergebnisse erzielt. Ebenso ist von Bedeutung die Bestimmung des spezifischen Gewichts und der Konzentration, die mit Hilfe des Interferometers erfolgt. Es wurde schließlich auf die Notwendigkeit der Untersuchung der Körperflüssigkeit auf elektrische Leitfähigkeit, Gefrierpunkterniedrigung und Oberflächenspannung hingewiesen, Untersuchungen, die sich auf unserem Gebiet erst im Anfangsstadium befinden. Die Untersuchung auf Eiweißkörper im Blut und Liquor ist ein besonders beliebtes Gebiet geworden. Hier sind es nicht nur die Feststellung des Gesamteiweißgehaltes der Flüssigkeit, sondern vor allem die qualitative Differenzierung der Eiweißkörper. Ist doch gefunden worden, daß im Blut bei Infektionskrankheiten und bei Störungen der inneren Sekretion eine Verschiebung der Globuline nach der Richtung der geringeren Dispersität hin erfolgt, und daß gerade die Syphilis sich durch eine leichtere und stärkere Flockbarkeit der Euglobuline auszeichnet. Im Liquor sind sowohl die Bestimmung der Gesamteiweißkörper wie auch die Untersuchung auf Quantität und Qualität der Globuline von großer diagnostischer Bedeutung. Die Untersuchung auf Lipoide in der Körperflüssigkeit ist bisher wenig ausgeführt worden, hat aber schon zu wichtigen Ergebnissen bezüglich der Paralyse, Epilepsie und Dementia praecox geführt. Von anderen chemischen Methoden wurde besonders auf die Reststickstoffbestimmung und jener des Zuckers hingewiesen, die auch für einige Fragestellungen von Bedeutung sind. Besondere Beachtung wurde den sogenannten Kolloidreaktionen geschenkt, das sind Reaktionen, die eintreten, wenn man körperfremde künstliche kolloidale Lösungen mit den Körperflüssigkeiten zusammenbringt und die sich in einer gesetzmäßigen, kurvenmäßig fixierbaren Veränderung der künstlichen Kolloide äußern. Die Goldsolreaktion, als die bekannteste der Kolloidreaktionen, die nur für den Liquor Bedeutung erlangt haben, wurde ausführlich besprochen und auf die Notwendigkeit eines Salzvorversuches der Gebrauchslösung hingewiesen. Die Mastixreaktion wurde in ihrer Entwicklung von der Emanuelschen Originalreaktion bis zur Normomastixreaktion besprochen und festgestellt, daß sie der Goldsolreaktion an Bedeutung gleichkommt. Dagegen mußte betont werden, daß mit der Benzoereaktion bisher

nur Ergebnisse erzielt wurden, die weit hinter jenen der Mastix- und Goldsolreaktion zurückstehen. Gestreift wurde dann ferner die Collargolreaktion, die Berlinerblaureaktion sowie die Kongorubinreaktion und festgestellt, daß diesen Reaktionen bemerkenswerte Eigentümlichkeiten innewohnen, die noch des weiteren Ausbaus bedürfen. Schließlich wurde noch eine neue Kolloidreaktion, die Paraffinreaktion, beschrieben, die sich durch besondere Einfachheit und Billigkeit auszeichnet. Im Zusammenhang wurde dann auf das Wesen der Kolloidreaktionen eingegangen und resümiert, daß sie eine Folge sind der beweglichen biologischen Verhältnisse und des physikalischen Zustandes, der Eiweißfraktionen des Liquors und in zweiter Linie durch die Ionenkonzentration und den Salzgehalt der Lumbalflüssigkeit beeinflußt werden. Sie sind ferner abhängig vom Dispersitätsgrad und dem Ladungssinn des im Versuch angewendeten künstlichen Kolloids.

Es wurde dann weiter auf die Frage der Toxizität der Körperflüssigkeiten eingegangen, ein Gebiet, das gerade von psychiatrischer Seite schon seit langem bearbeitet, in neuerer Zeit aber wieder vernachlässigt worden ist. Es wurden die das Gebiet neu befruchtenden Untersuchungen von Weichbrodt angeführt. Wir wandten uns dann dem Gerinnungsphänomen des Blutes zu, besprachen die für Syphilis spezifische Gerinnungsreaktion von Hirschfeld und Klinger, um dann zu Untersuchungen überzugehen, die sich mit der Frage der Gerinnungszeit des Blutes beschäftigen. Wir gingen auf die Kocherschen Ergebnisse zurück, die sich auf Schilddrüsenstörungen bezogen und stellten in den Vordergrund den Befund Hauptmanns, daß bei der Katatonie die Gerinnungszeit beschleunigt ist. Wir mußten feststellen, daß die Frage noch nicht geklärt erscheint. Bedeutungsvoll erschien uns die Untersuchung von de Crinis, der vor dem epileptischen Anfall eine Verzögerung der Blutgerinnungszeit feststellte, die nach dem Anfall abnahm. Bezüglich des Blutplasmas besprachen wir die unserer Ansicht nach sehr wichtigen Befunde von Sachs und Oettingen und gingen dann auf die neuerdings sehr viel geübten Untersuchungen der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen ein. Wir konnten feststellen, daß diese Methode, ohne besonderen diagnostischen Wert zu besitzen, besonders in die biologischen Verhältnisse des Blutes bei verschiedenen Psychosen einen Einblick gewährt und sie daher bei Verfolgung des seelischen Krankheitsbildes von großer, noch nicht absehbarer Bedeutung ist. Die Biologie der weißen Blutkörperchen wurde durch die interessanten Untersuchungen von Plaut über die Beeinflussung der Phagozytose der Leukozyten durch Serum und Liquor besonders in den Vordergrund gerückt. Schließlich wandten wir uns der Besprechung der antitryptischen Kräfte der Körpersäfte zu und besprachen die wichtigen Arbeiten auf diesem Gebiete, aus denen sich ergibt, daß die Bestimmung der antitryptischen Kraft des Serums zur Differentialdiagnose der organischen von den nichtorganischen Psychosen und zur Verfolgung der biologischen Veränderungen, speziell bei der Epilepsie, dem Jugendirresein und der Paralyse, wichtig ist. Wir diskutierten über die Arbeiten betreffend das Wesen der antitryptischen Serumwirkung und mußten zu dem Schluß kommen, daß eine echte Antifermentwirkung heute von keiner

Seite noch angenommen wird und daß es heute noch nicht feststeht, ob Eiweißabbauprodukte oder Lipoide die Serumfunktionen hervorrufen, wenn auch die letztere Ansicht wahrscheinlicher ist.

Bevor wir nun zu der Zusammenstellung und Bewertung der humoralen Befunde bei den einzelnen Geisteskrankheiten eingingen, mußten wir erst eine Reihe allgemeiner Fragestellungen erledigen. Wir mußten prüfen, wie weit interkurrente Erkrankungen sowie die Medikation befähigt sind, die humoralen Befunde zu beeinflussen. Wir gingen dann weiter auf das theoretisch und praktisch gleich wichtige Gebiet der Beziehungen zwischen Blut und Liquor über. Es wurde also hier die Frage der meningealen Schranke, der Permeabilität der Meningitis in gesundem und krankem Zustande im einzelnen besprochen und auf die von C. Lange neuerdings angeregte Untersuchung darüber, wie weit die im Liquor befindlichen Stoffe endogener oder exogener Natur sind, eingegangen. Für die praktische Verwertung der Liquorbefunde war es nötig, das in letzter Zeit viel bearbeitete Gebiet der Verschiedenheit des Liquoraufbaues in verschiedenen Höhen zu behandeln. Wir versuchten eine einfache Erklärung der beschriebenen Tatsachen und kamen zu dem Resultat, daß unsere Diagnostik, speziell in der Psychiatrie, durch die neuen Erfahrungen nicht wesentlich beeinflußt wird. Wir empfahlen Zelluntersuchungen aus der ersten Liquorportion und die genaue Prüfung verschiedener Liquorportionen nur für die Fälle, wenn lokaldiagnostische Fragestellungen beantwortet werden sollen. Im Anschluß daran wurden die besonders durch Arbeiten der letzten Zeit hervorgehobenen Unterschiede in der Zusammensetzung des Spinal- und Ventrikelliquors besprochen. Wir erörterten da die Notwendigkeit, die aus den Körperflüssigkeiten erhobenen Befunde zum humoralen Syndrom zusammenzufassen, so ihre Bedeutung zu vertiefen und ihre Analyse zu erleichtern. Von besonderer Wichtigkeit schien uns die Erörterung der Frage, wie weit die zu humoralen Syndromen zusammengefaßten Veränderungen des Blutes und der Lumbalflüssigkeit unsere Therapie beeinflussen und fördern können. In den Vordergrund mußte hierbei die Liquorkontrolle der Therapie der Nervensyphilis gestellt werden, wobei wir den Standpunkt derer teilten, die der Liquorkontrolle bei der Behandlung der Nervensyphilis eine positive Rolle zusprachen. Zum Schluß wurde die Frage der Mikroreaktionen gestreift.

Einer Besprechung der Befunde bei den verschiedenen Geisteskrankheiten mußte natürlich eine Erörterung vorausgehen, wie sich die Dinge bei Normalen verhalten, wobei besonders kritisch beleuchtet werden mußte, welche Kriterien für das Urteil „normal“ eines Individuums gelten, ferner wie man sich einen normalen Befund der Untersuchungsergebnisse vorzustellen hat, schließlich mußte auf die Beziehungen des normalen Individuums zu seinen humoralem Syndrom hingewiesen werden. Es wurde erörtert, daß sich die Untersuchungsperson auch zur Zeit der Untersuchung in einen vollkommen normalen Zustand befinden muß, und daß daher in manchen Fällen eine Wiederholung der Untersuchung und eine Zusammenfassung der Ergebnisse nicht zu umgehen ist.

Bei den einzelnen Psychosen wurde stets erst die betreffende Literatur diskutiert und es wurden dann die Ergebnisse in der Richtung der Pathogenese, Diagnose, Prognose und eventuell Therapie zusammengefaßt.

Fußend darauf, daß die klinischen Untersuchungen und auch die Stoffwechselchemie es wahrscheinlich gemacht haben, daß dem Jugendirresein eine endokrine Störung zugrunde liegt, haben wir konstatieren können, daß auch eine Reihe von humoralen Befunden diese Ansicht zu stützen geeignet ist. In diesem Sinne mußten wir das von Hauptmann gefundene Symptom der Beschleunigung der Blutgerinnungszeit bei Katatoniker verwerten, wenn sein Vorkommen auch von anderer Seite bestritten wird, ferner konnten wir den Parallelismus von Veränderungen des Blutbildes mit den klinischen Symptomen endokriner Natur feststellen, dann wurde der erhöhte Zuckergehalt nach Wuth ebenfalls in diesem Sinne gedeutet. Das von den meisten Autoren festgestellte charakteristische Verhalten der A. R. mußte die Annahme einer Dysfunktion der Geschlechts- und Schilddrüse sehr nahe legen, während die Steigerung der antitryptischen Kraft im Blute zwar auch nach anderer Richtung hin verwertet werden konnte, aber ungezwungen auch durch eine Störung der inneren Sekretion sich erklären ließ.

Bezüglich der Frage, wie weit das humorale Syndrom beim Jugendirresein sich diagnostisch verwerten läßt, drückten wir uns etwas skeptisch aus und wiesen darauf hin, daß diese Befunde nur bestimmte Fragestellungen der Differentialdiagnose zu beantworten vermögen. In seltenen Fällen läßt sich die Vermehrung der roten Blutkörperchen und die Blutgerinnungszeit, häufiger das Ergebnis der A. R., die Stärke der antitryptischen Kraft und der Zuckergehalt differentialdiagnostisch verwerten.

Für die Prognostik schien uns die serienweise Untersuchung des Blutbildes der A. R. und der antitryptischen Kraft von Bedeutung zu sein, Reaktionen, die auch befähigt sind, eine etwaige Therapie zu kontrollieren.

Beim manisch-depressiven Irresein hoben wir hervor, daß hier das humorale Syndrom für die Pathogenese wenig sagen kann, zumal ich den Befunden Ewalds bezüglich des Schilddrüsenabbaus bei der Manie und des Leberabbaus bei der Melancholie etwas skeptisch gegenüberstehe.

Einen größeren Wert bieten die humoralen Befunde für die Differentialdiagnose, wobei besonders die negative oder fast negative A. R., der normale antitryptische Index und das Fehlen des oxydativen Fermentes im Blute zu verwerten ist.

Für die Prognostik und die Therapie scheinen die humoralen Befunde aus den oben geschilderten Gründen wenig Bedeutung zu haben.

Auf dem Gebiete der genuinen Epilepsie sind, wie ich hervorgehoben habe, die humoralen Befunde dazu verwendet worden, den epileptischen Anfall dem anaphylaktischen an die Seite zu stellen und die endokrine Genese des epileptischen Anfalles und mancher Epilepsieformen zu beweisen. Ich habe betont, daß ich es für geeigneter halte, den anaphylaktischen Anfall wie auch den epileptischen als Einzelfälle der großen Gruppe der Eiweißzerfallstoxikosen anzusehen und zwischen den beiden eben genannten Paroxysmen nicht zu weit zu analogisieren. Dagegen habe ich hervorgehoben, daß die humoralen Befunde geeignet sind, eine Beteiligung der Schilddrüse beim epileptischen Anfall anzunehmen und eine Reihe von Epilepsieformen, besonders jene, die in oder vor der Pubertät auftreten, als endokrine aufzufassen.



Die Diagnostik der genuinen Epilepsie wird durch den humoralen Befund nur nach der Richtung bestimmter Fragestellungen hin gefördert. Doch kann, wie de Crinis gezeigt hat, eine genaue Analyse der humoralen Befunde auch die Diagnose fördern, ja sogar beim Nichtvorhandensein klinischer Erscheinungen das Erkennen eines sogenannten serologischen Äquivalents möglich machen.

Die Prognostik der Epilepsie kann durch fortlaufende humorale Untersuchungen, wie ebenfalls de Crinis gezeigt hat, gefördert werden. Die Therapie kann durch derartige Untersuchungen nur gewinnen, indem sie einerseits uns neuartige Behandlungsmethoden nahegelegt, andererseits die Verfolgung der Therapie durch serienweise Blutuntersuchungen von großem Werte ist.

Bezüglich der Psychopathie und der ihr nahestehenden Erkrankungen haben wir festgestellt, daß die Frage der Pathogenese wegen der negativen und normalen humoralen Befunde meist nicht bereichert wird. In selteneren Fällen freilich kann das humorale Syndrom uns das Bestehen endokriner Störungen, die eventuell eine ursächliche Rolle spielen, aufzeigen helfen.

Die Diagnostik kann beim Vorhandensein negativer oder normaler humoraler Befunde für verschiedene Fragestellungen von Wert sein.

Die Prognose wird durch die Blutuntersuchung meist nicht gefördert, die Therapie kann insofern bereichert werden, als bei Vorhandensein humoraler Erscheinungen, die auf endokrine Störung hindeuten, eine Organotherapie mit Erfolg verwertet worden ist.

Für die Psychosen bei groben Störungen der inneren Sekretion wird uns die humorale Untersuchung nur dann pathogenetische Dienste leisten können, wenn die klinischen Symptome einer Ergänzung durch die Blutbefunde bedürfen. Das gleiche gilt für die Diagnostik, für die Prognostik und Therapie.

Bezüglich der Paralyse habe ich darauf hingewiesen, welche wichtige pathogenetische Aufschlüsse uns die genaue Untersuchung des Blutes und der Zerebrospinalflüssigkeit geben kann, wenn das humorale Syndrom in seiner Gänze mit Vorsicht verwertet wird, und nicht einzelne Symptome, die nicht einmal häufig vorkommen, wie es von anderer Seite geschehen ist.

Der besondere Wert liegt hier aber in der Diagnostik, die bei der Paralyse durch das humorale Bild selbst wenn die klinischen Symptome nur abortive sind, geklärt werden kann; auch die Prognostik kann durch die serienweise Untersuchung von Blut und Liquor erheblich gewinnen und die Therapie durch solche Untersuchungen, wie sie speziell von Kaltenbach vorgenommen sind, sehr viel gewinnen.

Die Pathogenese der Gehirnsyphilis kann insofern durch den humoralen Befund gefördert werden, als die drei großen Gruppen dieser Erkrankung sich oft durch diese Ergebnisse voneinander abgrenzen lassen und dadurch ein Hinweis auf den zugrunde liegenden anatomischen Prozeß gegeben wird. Auch die Diagnostik wird nach dieser Richtung hin durch die die Blut- und Liquorbefunde bereichert werden, aber noch in weiterem Maße durch die Abgrenzungsmöglichkeit gegenüber der Paralyse und den anderen organischen Gehirnerkrankungen. Prognostik und Therapie werden auch durch fortlaufende Blut- und Liquoruntersuchung vielfach gefördert werden können.

Im weiteren wurde die Wichtigkeit der humoralen Untersuchung bei anderen Formen der Lues mit Seelenstörung bei den sogenannten Übergangsfällen sowie den Luesfällen ohne klinische Beteiligung des Z. N. S. besprochen.

Für die Pathogenese des Hirntumors konnten wir im humoralen Bild wenig Anhaltspunkte feststellen; dagegen läßt sich die Diagnostik dadurch fördern, daß auf Grund des humoralen Befundes sich andere Erkrankungen des Z. N. S. ausschließen lassen und auch positive Fingerzeige gegeben sind.

Auch bei der multiplen Sklerose wird die Pathogenese nach den bisher vorliegenden Befunden wenig bereichert, nur wird die Annahme des infektiösen Charakters der Erkrankung durch diese Erscheinungen wahrscheinlicher gemacht. Die Diagnostik wird hauptsächlich von der negativen Seite her gefördert. Für Prognose und Therapie können bis zu einem gewissen Grade fortlaufende humorale Untersuchungen nutzbringend sein.

Für die Encephalitis epidemica haben wir das gleiche festgestellt wie für die multiple Sklerose.

Die Idiotieformen wurden an der Hand der Weygandtschen Einteilung abgehandelt. Die Bedeutung der humoralen Untersuchungen in bezug auf Pathogenese und Diagnostik wurde besonders für die auf Lues beruhenden Formen sowie für die dysglandulären Gruppen betont.

Bezüglich der Paranoia und der Amentia wurde auf die klinischen Schwierigkeiten der Abgrenzung hingedeutet, wodurch auch die humoralen Befunde leiden.

Die exogenen Vergiftungen, vor allem der Alkoholismus, wurden besprochen und die wichtigsten humoralen Symptome festgestellt.

Es wurde dann eine Übersicht gegeben, über Blut und Liquorbefunde der Psychosen bei oder nach Infektionskrankheiten und es wurde in diesem Zusammenhange das typische Liquorbild der akuten infektiösen Meningitis und seine diagnostische Bedeutung besprochen.

Schließlich wurde von chronischen Infektionen die Tuberkulose eingehender erörtert und es wurden die humoralen Befunde bei den wichtigsten Stoffwechselstörungen besprochen, die von großer pathogenetischer und diagnostischer Bedeutung sein können.

Im vorstehenden haben wir die Ergebnisse kurz und mit möglichster Kritik dargestellt. Bevor wir auf die Diskussion eingehen, sei erst einmal die Frage beantwortet, wieso die immerhin ganz ansehnlichen Ergebnisse in psychiatrischen Kreisen so wenig bekannt sind, sodaß wir in den meisten neueren Lehrbüchern nur einen ganz kleinen Bruchteil zitiert finden und oft auch diesen noch in mißverständlicher Form. Wie wir in der historischen Einleitung gehört haben, hat dei Serologie in der Psychiatrie erst vor zirka 15 Jahren ihren Einzug gefeiert, und zwar durch die Wa. R. bei den auf Syphilis beruhenden Erkrankungen des Z. N. S. Es ist also noch nicht lange her, daß die Gedankengänge dieser Wissenschaft auch in der Irrenheilkunde Platz gegriffen haben. Trotzdem dann die Liquorforschung sich überaus schnell entwickelt hat und zu theoretisch und praktisch bedeutsamen Ergebnissen kam, blieben die rein serologischen Fragestellungen beschränkte und auf das rein Praktische hinzielend. Besonders interessierten natürlich die Probleme, die bei den Eiweißzerfallstoxikosen und den Störungen der inneren Sekretion

im Vordergrunde standen. Es mußte daher das höchste Interesse erwecken, als im Jahre 1912 Fauser das Dialysierverfahren Abderhaldens in die Psychiatrie einführte. Es schien jetzt möglich zu sein, die Dysfunktion der Organe, speziell jener mit innerer Sekretion, exakt kennen zu lernen und durch die Wiederkehr charakteristischer Befunde zu praktischen Resultaten zu kommen. In jeder Arbeit finden wir diese Fragestellung, und es war eine gebundene Marschroute, da die Einstellung von Organsubstraten dazu veranlaßte, lediglich das betreffende Organ zu berücksichtigen und eine positive oder negative Reaktion nur mit der Funktion dieses Organes in Zusammenhang zu bringen. In dieser Fragestellung liegt auch der Grund für die Überschwänglichkeit, mit der die Resultate gepriesen und auch wieder verurteilt wurden. Denn wenn das Ergebnis der A. R. mit den Voraussetzungen übereinstimmte, war man zufrieden, wenn es nicht der Fall war, verwarf man Theorie und Praxis in Bausch und Bogen. Nur wenigen Autoren war es vergönnt, sich zu allgemeineren Fragestellungen aufzuschwingen und sich nicht strikte an das diagnostische Schema zu halten. Dazu kam, daß die A. R. bei dem großen Flug, den sie durch alle Anstalten nahm, zum Teil von Kräften ausgeführt wurde, die weder genügende Vorbildung besaßen, noch sich in ihrer Technik entsprechender Exaktheit befleißigten. Es kam ferner hinzu, daß der einzelne Fall höchstens einmal untersucht wurde und das Bestreben dahin ging, große Statistiken zuwege zu bringen, die die Fehler solcher Zusammenstellungen mehr als andere enthielten. Schließlich wäre noch zu erwähnen, wie different die Diagnostik an verschiedenen Stellen schon in Deutschland gehandhabt wird und wie sehr subjektiv die Einschätzung des einzelnen Krankheitsbildes ist. So kam es, daß die A. R. immer mehr disqualifiziert, und daß die Serologie überhaupt vom Kliniker sehr skeptisch beurteilt wurde. Es konnten sich daher auch die wirklich gesicherten Ergebnisse keinen Eingang in weitere Kreise schaffen. Daß wir heute Material genug besitzen, um gerade den entgegengesetzten Weg als vorher zu gehen, wird später zu erörtern sein.

Wenden wir uns nun der Diskussion unserer Ergebnisse zu. Ich möchte dabei Blut- und Liquorbefunde trennen und sie nur dort gemeinsam besprechen, wo beide sich ergänzen. Wir sehen, wenn wir unsere Ergebnisse ganz im allgemeinen betrachten, daß sich zwei große Gruppen von Psychosen gegenüberstehen, von denen die eine vorwiegend positive Blutbefunde aufweist, die andere fast nur negative und normale. Zur ersteren gehört die Paralyse, das Jugendirresein und die Epilepsie, zur anderen das manisch-depressive Irresein und die Psychopathien. Wenn wir von den Luesreaktionen absehen, so sind es vorwiegend die antitryptische Serumwirkung, die Beeinflussung des Blutkatalysators und die A. R., die den Erkrankungen der ersten Gruppe der Stärke und zum Teil auch der Qualität nach gemeinsam sind. Bei der Epilepsie ist dasselbe der Fall, zumal im Anschluß an Anfälle. Es müssen also die Prozesse, die zu diesen Serumerscheinungen führen, bei diesen Erkrankungen vorhanden sein, während sie bei denjenigen der anderen Gruppe fehlen. Fassen wir nun den Mechanismus der A. R. in der Weise auf, daß Zellen der betreffenden Organe in der Blutbahn zugrunde gehen und dadurch ihre Fermente frei werden, so wäre auch eine Verbindung mit der

antitryptischen Reaktion gegeben, indem diese durch zerfallene Eiweißkörper oder Lipoide hervorgerufen wird. Bei der Epilepsie würde der gleiche Prozeß mehr periodisch auftreten. Nun sind aber innerhalb dieses Rahmens noch weitgehende Unterschiede vorhanden. So sehen wir die A. R. der Dementia praecox meist auf bestimmte Organe beschränkt, während wir bei der Paralyse sehr häufig nur Abbau von Gehirn, in anderen Fällen aber von einer Reihe ganz verschiedener Organe sehen. Ist aber die Folge dieses Zellzerfalles, die antitryptische Reaktion auch gleich, so kann sie doch durch ganz verschiedene Zellzerfallsprozesse veranlaßt sein. Man kann also daraus schließen, daß der Paralyse und der Dementia praecox ein organischer Körperprozeß zugrunde liegt, der mit einem Zellzerfall innerhalb der Blutbahn in Verbindung steht. Nun grenzen aber diese beiden Erkrankungen auf Grund ihrer humoralen Befunde auch an die groben Störungen der inneren Sekretion an. Auch hier ist der antitryptische Serumtiter stark erhöht, aber die A. R. am schärfsten ausgesprochen, indem ständig das gleiche Organ und die mit ihm in Korrelation stehenden abgebaut werden. Wir sehen also, wie bei gleich starker antitryptischer Reaktion das Bild der A. R. ein verschiedenes sein kann; im letzterwähnten Fall ist es am schärfsten ausgesprochen. Beim Jugendirresein ist es schon schwankender und weniger regelmäßig. Am wenigsten ist es bei der Paralyse ausgesprochen. Wir müssen also, um weiter zu kommen, zu anderen humoralen Reaktionen greifen. Nehmen wir die Blutgerinnungszeit. Wir sehen bei den groben Schilddrüsenstörungen typische Veränderungen der Blutgerinnungszeit, die ohne Behandlung stationär bleiben; beim Jugendirresein beobachten wir eine verwertbare Abweichung von der Norm nur in einer geringen Reihe von Fällen und hier wechselnd. Bei der Paralyse finden wir überhaupt keine Gesetzmäßigkeit. Bei der Epilepsie sehen wir typische Veränderungen des Blutbildes nur vor dem Anfalle. Berücksichtigen wir nun auch das Blutbild! Bei bestimmten Schilddrüsenstörungen, auch bei manchen Hypophysenerkrankungen sehen wir ein charakteristisches Blutbild, das auch stationär bleibt. Beim Jugendirresein finden wir einen starken Wechsel der Blutbilder, der oft mit den klinischen Erscheinungen, häufiger noch mit dem Wechsel der endokrinen Symptome schwankt. Bei der Epilepsie beobachten wir die typischen Blutveränderungen vor, im und nach dem Anfall, während wir bei der Paralyse nichts Gesetzmäßiges sehen. Selbst wenn paralytische Anfälle vorhanden sind, konnten wir niemals derartige Schwankungen im Eosinophilengehalt des Blutes feststellen, wie dies bei der Epilepsie die Regel ist. Wenn wir nun zur Toxizität übergehen, so sind mir Arbeiten über die groben Störungen der inneren Sekretion, bei denen die Toxizität nach der Methode von H. Pfeiffer bestimmt wurde, nicht bekannt. Doch erinnere ich mich einer Angabe, daß sie bei Basedow erhöht ist. Wir haben Grund anzunehmen, daß dies auch wirklich so ist, und sehen dann wieder beim Jugendirresein eine deutliche Toxizität des Harnes, die mit den Krankheitserscheinungen einen gewissen Parallelismus hat, während bei der Epilepsie die Körperflüssigkeiten nur zur Zeit der Anfälle eine höhere Toxizität besitzen; bei der Paralyse scheint nach den bisherigen Untersuchungen die geringste Toxizität zu bestehen, da Justschenko gefunden hat, daß bei dieser Erkrankung im vollen Krankheitsstadium die Gifte zurückgehalten und erst

in der Besserung ausgeschieden wurden. Diese Ansicht des Autors ist sehr unwahrscheinlich, sie zeigt nur, wie selten es gelingt, Gifte in den Körperflüssigkeiten der Paralytiker nachzuweisen. Hier ist besonders instruktiv, daß bei paralytischen, arteriosklerotischen und senilen Geistesstörungen das Blut nicht toxisch gefunden wurde, selbst dann nicht, wenn Erregungszustände oder paralytische Anfälle vorlagen (Weichbrodt).

Wenn wir das bisher Gesagte resümieren, so zeigt sich folgendes: Bei den groben Störungen der inneren Sekretion sehen wir stationäre Blutveränderungen bestehend in einer Erhöhung des antitryptischen Titers, einem charakteristischen Befund bei der A. R., einem mehr oder weniger deutlichen Blutbild und einer in mäßigen Grenzen schwankenden Toxizität der Körperflüssigkeiten. Am nächsten steht hier das Jugendirresein, bei dem aber das humorale Bild wie auch das klinische viel beweglicher ist und ein Parallelismus zwischen diesen beiden Befunden, dem klinischen und dem humoralen, von den meisten Autoren angegeben wird. Am stärksten sind die Schwankungen ausgesprochen bei der Epilepsie, wo wir dieses humorale endokrine Bild nur im Anschluß an die Anfälle sehen, während außerhalb dieser der Blutbefund vollkommen normal sein kann; am wenigsten wird das eben geschilderte Verhalten erreicht bei der Paralyse. Wir können also aus dieser Art der Betrachtung der humoralen Syndrome mit aller Vorsicht folgendes schließen: Am nächsten dem echten endokrinen Bild steht die Dementia praecox, während die Epilepsie nur zur Zeit der Anfälle den typischen Befund aufweist. Am weitesten entfernt steht die Paralyse, bei der die endokrine Genese auch klinisch am wenigsten angenommen ist und auch erbbiologisch die geringsten Stützen hat.

Gerade aber für die Epilepsie und für die Paralyse, zum Teil auch für das Jugendirresein, ist eine Eiweißzerfallstoxikose, speziell eine solche vom anaphylaktischen Charakter, als ursächlich vermutet worden. Wir müssen uns daher mit diesen beiden Erscheinungen etwas ausführlicher beschäftigen. Während man seit Bouchard den Begriff der Autointoxikation kennt, wurde die Eiweißzerfallstoxikose erst durch die Versuche von Hermann Pfeiffer bekannt. Besonders wichtig waren die Versuche an Tieren, welche einen parenteralen Eiweißzerfall durchmachten z. B. den anaphylaktischen Schock, die Verbrühung, die Hämolysinvergiftung u. v. a. Sie zeigten ähnliche toxische Eigenschaften, wie sie von Pfeiffer bei der Epilepsie und dem Jugendirresein, der Eklampsie, dem infektiösen Fieber u. a., nachgewiesen worden waren, und dieser Autor nahm daher an, daß in allen diesen Fällen durch Eiweißzerfall giftige Produkte entstehen, die mit dem Harn ausgeschieden werden. Es wurden daher alle diese Fälle als Eiweißzerfallstoxikosen bezeichnet. Da sich dann bei den späteren Untersuchungen in den erwähnten Fällen eine Erhöhung der antitryptischen Kraft des Serums fand, und diese dann als Folge der Anwesenheit von Eiweißspaltprodukten aufgefaßt wurde, war eine neue Stütze der Ansicht von Pfeiffer gegeben [32]). Wie wir sehen, ist hier

[32]) Es spielt hier keine ausschlaggebende Rolle, daß wir das Wesen der antitryptischen Serumwirkung noch nicht genau kennen. Ihr Vorkommen bei bestimmten auch experimen-

die Anaphylaxie als eine Untergruppe der Eiweißzerfallstoxikosen geführt worden. Leider aber hat sich in der neueren Medizin die Übung eingebürgert, gerade die anaphylaktische Vergiftung als Paradigma ständig anzuführen und voneinander ganz verschiedene krankhafte Zustände auf den anaphylaktischen Mechanismus zurückzuführen. Dies ist besonders in der Psychiatrie der Fall gewesen. wo man nicht nur wie Hartmann die Epilepsie bzw. den epileptischen Anfall, sondern auch den paralytischen Anfall und die Paralyse, wie auch das Jugendirresein als anaphylaktische Vergiftungen ansehen wollte. So sehr diese Anschauungen bis zu einem gewissen Grade klärend gewirkt haben, so hat doch die zu weitgehende Analogisierung die Entwicklung der Anschauungen auf diesem Gebiete eher gehindert. Unter Anaphylaxie verstehen wir bekanntlich die Erscheinung, daß Eiweißkörper bei einer zweiten Injektion in den Tierkörper eine starke Giftigkeit entwickeln können, die sie bei der ersten nicht gehabt haben. Diese Form ist die aktive Anaphylaxie; unter passiver Anaphylaxie verstehen wir jene Erscheinung, daß Tiere, denen das Serum eines anaphylaktischen Tieres injiziert wird, an anaphylaktischen Erscheinungen erkranken; schließlich kann man das anaphylaktische Gift auch im Reagenzglas erzeugen, indem man das betreffende Eiweiß mit aktivem Serum bei Vorhandensein von Komplement zusammentreten läßt. Das so entstandene Gift nennt man Anaphylatoxin und es ruft, Tieren injiziert, ähnliche Erscheinungen hervor, wie die aktive und passive Anaphylaxie. Die Erscheinungen bestehen beim Tiere im plötzlichen Einsetzen von Zittern, Atemnot und Krämpfen. Der Tod der Tiere tritt plötzlich ein und bei der Sektion findet man Lungenblähung, Herzstillstand in Systole und flüssiges Blut, ferner kann man vor dem Tode schwere Blutveränderungen konstatieren: Der Blutdruck ist stark herabgesetzt, die Blutgerinnung ist sehr verzögert, Fibrinogen und Fibrinferment sind vermindert, das Blutbild zeigt eine Verminderung der Leukozyten, Verminderung der Eosinophilen, relative Vermehrung der Lymphozyten. Bedeutungsvoll ist auch der Temperatursturz. Ferner besteht im Blute ein vollkommener Komplementschwund. Überleben die Tiere den anaphylaktischen Schock, so erholen sie sich in kurzer Zeit und sind nun immun gegen neue Einspritzungen des Eiweißes. Dieses Stadium wird das der Antianaphylaxie oder Ananaphylaxie genannt. Von besonderer Wichtigkeit sind die Feststellungen, daß auch Zellen des eigenen Körpers, wenn sie in den Blutkreislauf gelangen, Überempfindlichkeit hervorrufen, ferner, daß nicht nur Eiweißkörper diese Reaktion erzeugen. Als Ursache des anaphylaktischen Vorganges nimmt man an, daß der parenteral eingeführte Eiweißkörper gespalten werden muß; bei der ersten Einspritzung geschieht dies durch die im Körper normalerweise vorhandenen Faktoren. Es bilden sich aber bald spezifisch abgestimmte Kräfte in großer Menge. Diese sind daher in der Lage, das Eiweiß einer zweiten Einspritzung sehr schnell zu zerlegen, wobei giftige Spaltprodukte frei werden und das Blut überschwem-

tell zu erzeugenden Krankheitsprozessen, der Parallelismus mit der Beeinflussung des Blutkatalysators und mit Toxizitätserscheinungen spricht mit genügender Wahrscheinlichkeit für die parenterale Entstehung von Zellzerfallsprodukten, die wahrscheinlich den Eiweißkörpern entstammen.



men. Es treten außerdem physikalische Veränderungen des Blutes auf, die besonders die labilen Globulinfraktionen betreffen. Jobling, Peterson und Eggstein haben ebenfalls eine physikalische Ursache des anaphylaktischen Anfalles angenommen, indem sie die Vermutung aussprachen, daß bei der Wiederimpfung des vorbehandelten Tieres die Lipoide in ihrer Dispersität verändert werden. Dadurch wird ihre Funktion, speziell jene der Hemmung der eigenen proteolytischen Fermente, herabgesetzt und diese sind daher imstande, ihre spaltende Tätigkeit auszuüben. Hierbei werden giftige Spaltprodukte frei, wodurch das Bild der anaphylaktischen Vergiftung erzeugt wird. De Crinis glaubt durch seine Versuche diese letztere Anschauung bestätigt zu haben.

Es ist nun von vielen Forschern schon hervorgehoben worden, daß der anaphylaktische Schock in charakteristischer Weise nur beim Meerschweinchen hervorzurufen ist, das vielleicht durch den hohen Komplementgehalt seines Blutes besonders dazu befähigt ist; denn man nimmt an, daß zu dem anaphylaktischen Prozeß Komplement notwendig ist und daß dieses dabei auch verbraucht wird. Bei anderen Tieren äußert sich die anaphylaktische Vergiftung ganz anders. Beim Menschen ist es eigentlich nur die Serumkrankheit, die mit Recht den Namen der Anaphylaxie verdient. Dabei treten auf: Fieber, Urtikaria, Gelenkerscheinungen, Ödeme, Drüsenschwellungen, sowie manchmal recht unangenehme subjektive Symptome. Alle diese Erscheinungen sind von denen des anaphylaktischen Schocks, wie ersichtlich, sehr verschieden. Man hat nun vor allem die akuten Infektionen als anaphylaktische Erscheinungen zu erklären versucht, ist aber dann weiter gegangen und hat auch chronische Phänomene mit dieser Bezeichnung bedacht. Schon Hans Much ist dagegen aufgetreten, daß man die Meerschweinchenanaphylaxie auf die Krankheiten des Menschen überträgt. Denn nicht nur die klinischen Erscheinungen sind ungeheuer verschiedenartig — während man bei Meerschweinchen ganz gleichgültig welches Gift man einspritzt, immer die gleichen klinischen Erscheinungen beobachtet — sie sind auch von jenen des Meerschweinchens sehr stark verschieden. Dies gilt auch für die humoralen Befunde. Ein Parallelismus ist nur bezüglich einzelner Reaktionen nachweisbar. Ich halte daher die Auffassung solcher Prozesse als anaphylaktische weder theoretisch noch praktisch fördernd. Was nachgewiesen ist in solchen Prozessen, ist die anscheinende Überempfindlichkeit, die wir freilich mit Sicherheit nur bei den Infektionskrankheiten durch die Hautreaktionen nachweisen können, und das Vorhandensein toxischer Stoffe im Blute, die durch den Harn ausgeschieden werden. Da die Überempfindlichkeit für viele Prozesse von uns nur angenommen wird, bleibt der einzige wirklich gemeinsame Punkt die Intoxikation durch Eiweißzerfallsprodukte. Ich schlage daher vor, alle diese Prozesse vorläufig als Eiweißzerfallstoxikosen im Sinne Pfeiffers zu bezeichnen, diejenigen, bei denen Überempfindlichkeit nachzuweisen ist, als Überempfindlichkeitskrankheiten und hier die Anaphylaxie als Untergruppe einzuordnen.

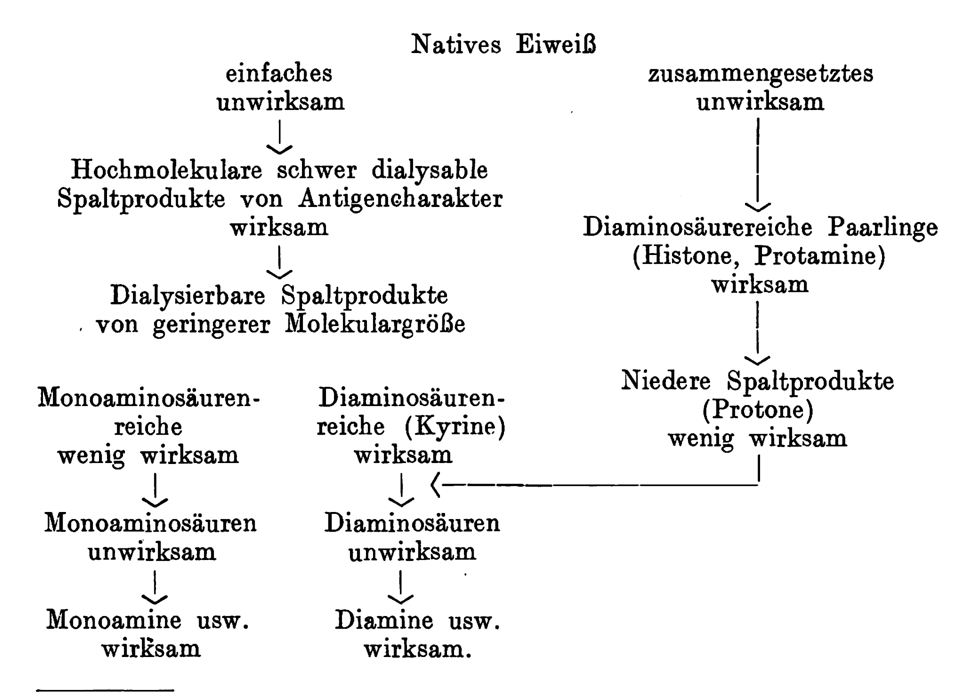
Von diesem Standpunkt aus erscheint es mir, wie ich schon betont habe, auch weder richtig noch als Arbeitshypothese förderlich, den epileptischen

Anfall und die Epilepsie, den paralytischen Anfall und die Paralyse, das Jugendirresein und andere Psychosen als anaphylaktische Erscheinungen zu erklären. Im Gegenteil, diese Annahme täuscht Erkenntnisse vor, die wir in Wirklichkeit nicht haben und provoziert sehr viele Widersprüche. Um nur ein Beispiel zu erwähnen, so ist es ja bekannt, daß sich die Anaphylaxie nicht nur humoral, sondern auch zellulär nachweisen läßt. Nun haben wir in der Luetinreaktion eine wichtige Überempfindlichkeitsreaktion der Haut bei Syphilis. Es ist nun bekannt, daß diese Luetinreaktion am stärksten bei der tertiären Lues auftritt, aber bei der Paralyse, wo ja Anaphylaxieerscheinungen angenommen worden sind, bedeutend schwächer zu finden ist. Andererseits könnte man mit etwas gutem Willen, wenn man die Argumente der Autoren verfolgt, durch die sie eine Erkrankung als anaphylaktische stempeln wollen, füglich fast jede Erkrankung des Körpers als anaphylaktische bezeichnen. Dadurch wird aber wieder der Begriff der Anaphylaxie so verwässert, daß er bald überhaupt keine Bedeutung mehr haben wird.

Wenn wir aber auf dem Boden der nichts präjudizierenden Eiweißzerfallstoxikosen [33]) bleiben, dann ergibt sich für uns ein weites Arbeitsgebiet. Wir müssen die Ursache des Eiweißzerfalls studieren und die dabei auftretenden

Tabelle XI

(nach Schittenhelm und Weichardt)




[33]) O. Wuth ist speziell vom Standpunkt der Stoffwechselchemie gegen die Verallgemeinerung dieses Begriffes aufgetreten. Ich möchte aber doch zu bedenken geben, da diesbezüglich zu wenige Untersuchungen vorliegen, während ich mich bei meinen obigen Argumentationen auf zahlreiche Arbeiten von hervorragenden Autoren stützen kann.



Körper kennen lernen. Der letztere Punkt ist durch die Arbeiten von Weichardt schon weitgehend bearbeitet und geklärt worden. Er hat in Gemeinsamkeit mit Schittenhelm gefunden, daß das native Eiweiß, und zwar sowohl in einfachem wie in zusammengesetztem Zustande unwirksam ist, daß aber die Spaltlinge eine verschiedene Wirksamkeit besitzen, wie sie sich aus der Tabelle XI ergibt. Zur Feststellung der Ursachen des Eiweißzerfalls wird aber die humorale Untersuchung besonders beitragen können, wie es sich in besonders schöner Weise aus dem Buch von de Crinis ergibt.

Kehren wir nun wieder zum Epilepsieproblem zurück, von dem wir ausgegangen sind. Wir haben gesehen, daß die Annahme Hartmanns, daß es sich bei dem epileptischen Anfall um ein anaphylaktisches Phänomen handelt, zwar für die Forschung förderlich gewesen ist, es aber nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse besser erscheint, diesen präjudizierenden Begriff durch einen allgemeineren zu ersetzen. Wir sind auf Grund unserer Überlegungen, bei denen die humoralen Befunde eine wichtige Rolle gespielt haben, zu der Anschauung gekommen, daß es sich beim epileptischen Anfall um eine Vergiftung des Organismus mit Eiweißspaltprodukten handelt, bei der auch die innere Sekretion, speziell jene der Schilddrüse, eine Rolle spielt.

Bei diesem Anlasse sei auf die diesbezüglichen Anschauungen von H. Fischer ausführlicher eingegangen. Dieser Autor hat schon im Jahre 1914 gemeinsam mit J. Fischer Versuche mitgeteilt, bei denen es sich um die Erforschung des Krampfmechanismus beim Tier handelte. Er wies damals schon darauf hin, daß sich auch die epileptischen Krämpfe des Menschen durch Störungen der inneren Sekretion erheblich beeinflussen lassen. Er nahm auf Grund seiner Beobachtungen an, daß es eine epileptische Konstitution gibt, die in einer bestimmten Verschiebung im Gleichgewicht der inneren Sekretion besteht. Im Jahre 1920 hat sich nun H. Fischer ausführlich mit diesem Problem beschäftigt. Er wies darauf hin, daß zwischen Muskelarbeit und Nebennierensystem ein enger funktioneller Zusammenhang bestehe und daß die Stoffwechselstörungen nach Adrenalininjektion mit denen des elementaren Anfalls eine deutliche Übereinstimmung zeigten. Er stellte auch diesmal seine Versuche über die Amylnitritkrämpfe des Tieres in den Vordergrund und kam zu dem Ergebnis: „Die Krampfreaktion, soweit sie eine Reaktion gesunder Organismen auf krampfmachende Reize darstellt, ist also im wesentlichen eine krampfhaft gesteigerte Reaktion eines Mechanismus, der in physiologischen Breiten vorgebildet ist und im gewöhnlichen Leben eine wichtige physiologische Funktion hat. Dieser Mechanismus deckt sich auch in seinen wesentlichen Bestandteilen mit dem Krampfmechanismus (Cerebrum, Sympathicus, Nebennierensystem, Muskulatur und peripherische Nerven)". Die wesentlichste Konsequenz war nun, gerade der Nebenniere eine entscheidende Rolle für das Auftreten des Krampfes zuzusprechen. Brüning hat deshalb für die Therapie vorgeschlagen, eine der Nebennieren zu entfernen und hat über günstige Erfolge berichtet. Wir selbst und auch andere Untersucher konnten jedoch durch die Nebennierenreduktion keinerlei Erfolge erzielen. Besonders energisch hat sich diesbezüglich Schönfeld geäußert, der keinerlei Folgen von der Operation gesehen hat und auch durch hohe Adrenalingaben keinerlei epileptische Erscheinungen hervorrufen konnte; er wies andererseits auf die Gefahr

der Operation hin. H. Fischer hat nun in seinem Referat in Leipzig die Epilepsiefrage nur kurz erwähnt. Ich habe in der Diskussion Fischer gegenüber eingewendet, daß wir bei der Epilepsie niemals Erscheinungen einer vermehrten inneren Sekretion der Nebenniere sehen. Fischer hat im Schlußwort mir gegenüber geantwortet, er habe niemals behauptet, daß bei der Epilepsie ein Hyperadrenalismus vorliege, sondern von Anfang an betont, „daß die Nebenniere im Krampfmechanismus dieselbe Bedeutung hat, die ihr für die Muskelleistung ganz allgemein zukommt". Ich muß offen sagen, daß mir H. Fischers Vorstellung über die Entstehung des Krampfanfalles nicht ganz klar ist. In der ersten Arbeit, die ja die Grundlage für die zweite bildet, ist von Störungen der inneren Sekretion die Rede, ferner von einer Verschiebung im Gleichgewicht der inneren Sekretion. Wenn nun die Nebennierenfunktion eine vollkommen normale ist, so verstehe ich nicht, wie man von einer Störung der inneren Sekretion sprechen kann. Die Störung muß dann eben an anderer Stelle vorhanden sein, damit die normalerweise vorhandene Nebennierenfunktion krankmachend wirkt. Viel verständlicher aber wäre es, wenn H. Fischer eine Hyperfunktion der Nebenniere angenommen hätte. Er sagt ja selbst, daß es für die symptomatischen Krämpfe beim Basedow von Bedeutung ist, „daß das Schilddrüsensekret sensibilisierend auf den Sympathicus und damit auch indirekt auf die Nebennieren wirkt und die Adrenalinwirkung im Organismus steigert. Außerdem zeigt das Blut bei der Basedowschen Krankheit einen erhöhten Adrenalingehalt". Hier wäre ein Punkt, in dem H. Fischers und meine Ansichten sich treffen könnten, wenn ein ähnlicher Mechanismus auch für den Krampfanfall der Epilepsie von H. Fischer angenommen werden würde. Daher kam es auch, daß ich in meiner Diskussionsbemerkung als selbstverständlich ansah, daß H. Fischer die Möglichkeit nicht nur einer intensiveren Wirkung des normalen Nebennierensekrets, sondern auch eine Hyperfunktion in Betracht ziehe. Ich gab aber zu bedenken, daß keinerlei Annahmen für eine vermehrte Tätigkeit der Nebennieren vorliegen. Betonen möchte ich auch, ein Argument, dem freilich H. Fischer wenig Bedeutung beimessen wird, daß ich bei Ausführung der A. R. bei Epilepsie zwar häufig Reaktion mit Schilddrüse, sehr selten aber mit Nebenniere gesehen habe. Das Versagen der operativen Therapie schätze ich nicht so hoch ein, weil es ja bekannt ist, daß nach Entfernung oder Reduktion einer Nebenniere die andere schnell dafür eintritt, und in kurzer Zeit eine ansehnliche „vikariierende Hypertrophie" bietet. Es müßten also andere Mittel gefunden werden, um die Funktion der Nebenniere herabzusetzen. Freilich scheint ein Fall von Schönfeld nach dieser Richtung hin doch eine gewisse Beweiskraft zu besitzen, da hier die eine Nebenniere entfernt und die andere reduziert wurde und der Patient trotzdem im Status epilepticus starb. Wir müssen jedenfalls dahin abschließen, daß die Nebennierentheorie von H. Fischer zwar sehr interessant, aber weder theoretisch geklärt, noch praktisch erfolgreich erscheint. Ich habe Fischer vorgeworfen, daß er bei seinem Referate zu wenig die Ergebnisse der Stoffwechselchemie und Humoralpathologie benützt habe. Fischer wies auf die beschränkte Zeit hin und meinte, daß sich über den Stoffwechsel natürlich noch nichts sagen ließe. Ich möchte aber heute hinzufügen, daß es sicher auch bei der Besprechung der Epilepsietheorie nur

genützt hätte, wenn auf die damals schon bestehenden ausführlichen Arbeiten über diese Gebiete näher eingegangen worden wäre.

Über die Histologie der Epilepsie hat Herr A. Jakob die Liebenswürdigkeit, folgendermaßen zu resümieren: Vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus ist das Problem der genuinen Epilepsie heute noch schwer eindeutig zu fassen. Sehen wir ab von jenen symptomatischen Epilepsieformen, die z. B. auf arteriosklerotischer, syphilitischer, seniler, enzephalitischer, traumatischer Basis entstehen und deren Ätiologie im klinischen und anatomischen Bilde deutlich hervortritt, und sehen wir weiterhin ab von jenen epileptiformen Zuständen, wie sie nicht selten endokrine Störungen begleiten und bei denen A. Jakob neuerdings wie bei der Addinsonschen Krankheit oder bei der Simondschen hypophysären Kachexie deutliche Veränderungen im Z. N. S. festgestellt hat, so bleibt eine Restgruppe, die man zunächst anatomisch nur per Exclusionen durch einen fast negativen anatomischen Befund sicherstellen kann.

Es ist hier das fast Negative in der Definition hervorzuheben, denn bei genauerem Studium kann man in solchen Fällen nicht selten leichte Abweichungen von der Norm feststellen. Insbesondere findet man Anomalien, im makroskopischen Windungsbau der Großhirnhemisphären zwischen rechts und links, ferner allenthalben in der Großhirnrinde angedeutete Entwicklungsstörungen im architektonischen Aufbau einzelner Rindenareale, Verlagerung von Ganglienzellen, mißbildete Ganglienzellen und dergleichen, Befunde, auf die vornehmlich Ranke, A. Jakob, Pollack hingewiesen haben. A. Jakob spricht hier von „feineren Degenerationszeichen im Rindenaufbau“ und stellt sie den körperlichen Degenerationszeichen in Parallele, die ja nicht selten klinisch bei der genuinen Epilepsie hervortreten. Von solchen Fällen führt eine kontinuierliche Reihe über die abortive tuberöse Sklerose (P. Schuster, A. Jakob, Josephy, Pollack) zu jenen Formen zerebraler Entwicklungsstörungen, die anatomisch scharf charakterisiert, bestimmten Idiotieformen zugehören (tuberöse Sklerose, diffuse Gliose mit Rindenentwicklungsstörung) (A. Jakob, Bielschowsky), Stadium verrucosum der Hirnrinde (Ranke), Bildung abnormer Zellschichten (Alzheimer), Heterotopien grauer Rindensubstanz (Wohlwill) und dergleichen. All diese Krankheiten, die ja ganz gewöhnlich der genuinen Epilepsie symptomatisch sehr ähnlich sind, „haben dann mit der gewöhnlichen Epilepsie insofern eine einheitliche Grundlage, als sie alle dem gemeinsamen Wurzelgebiete einer Anlage und Entwicklungsstörung des Großhirns entspringen. Die weitgehenden und wesentlichen Unterschiede aber zwischen diesen Krankheitsformen sind vornehmlich bedingt in der Zeit, Intensität und Lokalisation, die diese Fehlbildung bei ihrer ersten Manifestation im Z. N. S. gefunden haben. Es gewinnt daher die Anschauung über die Grundlage der genuinen Epilepsie an Wahrscheinlichkeit, nach der das, was wir die epileptische Veranlagung nennen, in seinem innersten Keimen in Entwicklungs- und Anlagestörungen der Großhirnrinde bedingt ist, die der epileptischen Erkrankung, wie sich Kraepelin ausdrückt, die Wege bahnen.“ (A. Jakob.)

Die erbbiologischen Untersuchungen über die Epilepsie scheiterten, wie Meggendorfer mitteilt, bisher vor allem daran, daß

der Begriff Epilepsie schwankt und wahrscheinlich immer noch mehrere in ihrer Wesenheit verschiedene Krankheitseinheiten in sich birgt. Am wahrscheinlichsten ist für die sogenannte genuine Epilepsie eine latente Vererbung. Möglicherweise äußert sich, wie Roemer auf Grund seiner Untersuchungen vermutet, die latente Anlage als psychopathische, „epileptoide" Persönlichkeit.

Redlich hat schon im Jahre 1912 in seinem Referat gesagt, „daß die Drüsen mit innerer Sekretion bei der Epilepsie mindestens bei der Auslösung epileptischer Anfälle eine nicht unwichtige Rolle spielen". Wir können diesen Satz heute nur unterschreiben und es geht glaube ich, aus meinen Ausführungen hervor, einen wie wesentlichen Faktor bei der Klärung dieses Problems die humoralen Befunde dargestellt haben und doch darstellen werden, die in Gemeinsamkeit mit der pathologischen Histologie und der Erbbiologie doch heute schon für die Erforschung des Krampfanfalls und der Epilepsie richtunggebend wirken können.

Kehren wir nun zum Jugendirresein zurück, so glauben wir schon genügend erhärtet zu haben, daß bei dieser Erkrankung die Annahme anaphylaktischer Prozesse noch weniger wahrscheinlich ist, als die der endokrinen Genese. Selbst wenn wir für letztere auch keinen Schein eines Beweises hätten, so ist die Annahme einer Vergiftung auf Grund anderer Vorgänge noch viel weniger wahrscheinlich. Daß aber solche Vergiftungsvorgänge vorliegen, dafür spricht auch der Gehirnbefund. Ich verdanke Josephy folgende Zusammenstellung über diesen Punkt. Die histologische Untersuchung der Gehirne von Dementia praecox-Kranken zeigt, daß sich in allen Fällen krankhafte Veränderungen nachweisen lassen. Sie beweisen, daß sich in diesen Gehirnen ein pathologischer Prozeß abspielt. Immer ist die Rinde, zuweilen auch das tiefere Grau erkrankt. Betroffen sind vor allem die Ganglienzellen; sie verfetten und sklerosieren und in vielen Fällen geht auch ein beträchtlicher Teil von ihnen völlig zugrunde. So kommt es dann in einzelnen Rindenschichten — III und V — zu einer erheblichen Verminderung der Zelldichte. Bezüglich der Ätiologie der Dementia praecox gibt die histopathologische Untersuchung der Gehirne keinen sicheren Anhalt; die nachgewiesenen Veränderungen lassen jedoch in erster Linie an einen toxischen Prozeß denken. Die mikroskopische Untersuchung der endokrinen Drüsen hat bisher zu keinem verwertbaren Resultat geführt. Mott will schwere Veränderungen in Hoden und Ovarium gefunden haben; doch dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen vieler anderer Untersucher. Wesentlich sind dagegen wohl Wittes Befunde, er hat bei Dementia praecox-Kranken Abweichungen im Lipoidgehalt der Nebennieren und im Gewicht der Schilddrüse nachgewiesen.

Zu diesen Angaben Josephys, die auf eingehendster wissenschaftlicher Bearbeitung des Gebietes beruhen, seien mir zwei Bemerkungen gestattet. Die pathologische Histologie ist heute noch nicht in der Lage, bezüglich mancher krankhafter Prozesse aus dem histologischen Befunde auf die Ätiologie zu schließen. Es bestehen auch noch nicht genügend Untersuchungen, die sich z. B. mit dem histologischen Befund bei groben Störungen der inneren Sekretion, bei Anaphylaxie u. ä. beschäftigen. In letzterer Zeit sind diese Lücken zum Teil ausgefüllt worden, z. B. Untersuchungen von A. Jakob über Addison und die hypophysäre Kachexie, sowie von Creutzfeldt

über den Basedow. Die histopathologische Untersuchung wird dann eher in der Lage sein, auch über diese Erkrankungen ätiologische Aufschlüsse zu geben und ihrerseits zur Klärung der humoralen Forschungen und umgekehrt beizutragen. Der von Josephy mitgeteilte Mangel an deutlichen histologischen Veränderungen beim Jugendirresein besteht auch bei Erkrankungen der inneren Sekretion, woselbst ebenfalls vielfach nur Veränderungen im Gewicht und Lipoidgehalt festgestellt worden sind.

Also auch die heute bestehenden histologischen Anschauungen sprechen nicht gegen die Annahme einer endokrinen Genese des Jugendirreseins. Nun hat H. Fischer in seinem Referate, wie ich schon hervorgehoben habe, betont, daß beim Jugendirresein exogene Momente eine Rolle spielen. Hier spricht nun die Erbbiologie ein bedeutungsvolles Wort. Meggendorfer hat mir diesbezüglich mitgeteilt, daß die Erblichkeit hier eine hervorragende Rolle spielt. Die Familienforschung hat ferner gezeigt, daß die klinisch so verschiedenen Formen der Dementia praecox biologisch zusammengehören, daß, wie Wilmanns sagt, ihr Kern eine Krankheitseinheit ist. Über die Art und Weise der Vererbung, des Erbmodus, der Dementia praecox, besteht noch keine völlige Klarheit. Rüdin, Wittermann und Lundborg haben triftige Gründe angegeben, die dafür sprechen, daß die Dementia praecox einen rezessiven Erbgang einhält. Nach dem vorbildlichen Untersuchen Rüdins, wie auch nach den Forschungen von Zoller, Hoffmann und Wimmer liegt die Annahme eines dihybriden Mendelschen Erbgangs nahe. Gewisse Beobachtungen, namentlich an der Deszendenz schizophrener Ehepaare, brachten neuerdings Kahn zu der Vermutung, daß das Manifestwerden der Dementia praecox an das Zusammentreffen zweier verschiedener Anlagen geknüpft sei, und zwar an eine schizoide Veranlagung, die sich dominant und eine Anlage zum Schizophrenieprozeß, die sich unabhängig von der ersteren rezessiv vererbe. (Meggendorfer.) Aus diesen Ausführungen geht jedenfalls hervor, eine wie wesentliche Rolle die Vererbung beim Jugendirresein spielt, daß also der endogene Faktor wohl ausschlaggebend ist. Fassen wir alles zusammen, so erscheint es uns doch am wenigsten gewagt, wenn wir das Jugendirresein in seinen typischen Formen als eine endokrine Erkrankung auffassen. Freilich können wir heute noch nicht sagen, ob alle Formen, die wir heute unter diese Krankheit rechnen, das gleiche Bild der Störung der inneren Sekretion bieten. Ferner scheint es so zu sein, als würde gerade beim Jugendirresein das Spiel der inneren Sekretion in seinen Störungen beweglicher sein, als bei den groben Störungen der inneren Sekretion ohne psychische Veränderungen. Der Grund dafür liegt vielleicht darin, daß, wie Josephy hervorhebt, das Gehirn immer wesentlich erkrankt ist. Wir können heute noch nicht feststellen, ob die Erkrankung des Gehirns bei der Dementia praecox primär oder sekundär oder mit den anderen Krankheitserscheinungen des Körpers koordiniert auftritt. Aber da wir annehmen müssen, daß das Gehirn ja die innere Sekretion in vieler Richtung hin beherrscht, können wir uns vielleicht auch den Wechsel der biologischen Erscheinungen beim Jugendirresein als durch die Gehirnkrankheit bedingt, vorstellen, ganz gleichgültig, ob die letztere ursprünglich als primär oder sekundär aufzufassen war.

Nun noch einige Worte über die Paralyse. Wir haben gesehen, daß wir bei der Paralyse die geringsten humoralen Anhaltspunkte für eine endokrine Genese haben und daß auch die toxischen Prozesse am wenigsten ausgesprochen sind, ganz abgesehen davon, daß wir die vielfach geäußerte Annahme einer anaphylaktischen Entstehung schon wiederholt ablehnen konnten. Bei der Paralyse deutet schon der Blutbefund auf eine überwiegende Erkrankung des Gehirns hin, die im wesentlichen infektiöser Natur ist. Aber der humorale Befund gibt uns hier weniger Anhaltspunkte für die Pathogenese und Art des krankhaften Prozesses als bei der Epilepsie und dem Jugendirresein. Hier kommt uns aber nun ein anderes Gebiet zu Hilfe, nämlich das der Liquoruntersuchung. Während die Liquorbefunde uns für die beiden erstgenannten Erkrankungen, soweit wenigstens die heutige Forschung reicht, so gut wie nichts Bedeutungsvolles an die Hand geben, übertrifft der Liquorbefund bei der Paralyse bei weitem das Blutsyndrom an Wichtigkeit. Das Liquorbild zeigt uns eine schwere Erkrankung des Gehirns an, die syphilitischer Natur ist und bei der die biologischen die entzündlichen Reaktionen überragen, woraus zu schließen ist, daß die Infektionserreger zwar noch vorhanden sind, die entzündliche Reaktion aber stark herabgesetzt ist und daher die Parenchymschädigungen im Vordergrunde stehen. Das hat A. Jakob auf Grund der Histologie für die Paralyse gezeigt und die humorale Untersuchung konnte dem nur beistimmen. Ich bin an anderer Stelle ausführlich auf dieses Problem eingegangen. Es zeigt, wie wertvoll die Zusammenarbeit der Serologie und der pathologischen Histologie sein kann. Die Vererbungslehre hat nun auch gezeigt, daß bei der Paralyse die Vererbung am wenigsten häufig ist als bei den anderen Geisteskrankheiten und daß sie nur um ein geringes über die Normalwerte hinausgehen. Dieses kleine Plus hat Meggendorfer so zu erklären versucht, daß er der Annahme ist, daß nicht die konstitutionelle Disposition für die Paralyse auf die Deszendenz übertragen wird, sondern bei der Paralysenerwerbung eine gewisse psychopathische Anlage nicht selten ist, die dann vererbt wird. Nach diesen Zusammenstellungen ist wohl die Annahme, daß endogene Bedingungen für das Zustandekommen der Paralyse notwendig sind, auf ein Minimum zu reduzieren.

Gehen wir nun zu dem anderen Gebiete über, nämlich zu jenem der geistigen Erkrankungen, die nach unseren bisherigen Untersuchungen dadurch charakterisiert sind, daß sie nach den meisten Richtungen hin negative oder normale humorale Befunde boten. Hier wäre an erster Stelle das manisch-depressive Irresein zu nennen. Wir haben an anderer Stelle deutlich ausgeführt, daß hier pathologische Veränderungen des Blutes in der größeren Mehrzahl der Fälle nicht bekannt sind und daß sie nur dann auftreten, wenn grobe Störungen der inneren Sekretion vorhanden sind.

Man hat nun gerade deswegen, weil einerseits beim manisch-depressiven Irresein manchmal grobe und dauernde Störungen der inneren Sekretion vorkommen, andererseits aber bei den ausgesprochenen Erkrankungen der inneren Sekretion manisch-depressive Erscheinungen auftreten, auf die endokrine Genese des manisch-depressiven Irreseins schließen zu können geglaubt. Auch rein klinische Untersuchungen wie z. B. jene von Rittershaus kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Ich will mich hier auf die Diskussion nicht

einlassen, ob dem manisch-depressiven Irresein eine klinische Selbständigkeit zukommt oder nicht. Ich möchte nur betonen, daß man bei dieser Erkrankung lange nicht so häufig, nicht so wechselnd und nicht so mannigfaltig endokrine Symptome beobachten kann, wie beim Jugendirresein. Wenn solche vorhanden sind, dann sind es meist größere Komplexe, die stationär bleiben und die den Übergang zu den groben Störungen der inneren Sekretion mit begleitenden manisch-depressiven Zügen bilden. Zur pathogenetischen Analyse des reinen manisch-depressiven Irreseins darf man sich aber meines Erachtens nur solcher Fälle bedienen, bei denen grobe innersekretorische Erscheinungen nicht vorhanden sind. Gerade diese Fälle aber bieten auch normale humorale Ergebnisse. Wir sehen hier also eine Gegensätzlichkeit gegenüber dem Jugendirresein und auch gegenüber der Epilepsie, aus der wir den Schluß ziehen müssen, daß wir heute für das reine manisch-depressive Irresein, und zwar für seine Pathogenese auf Grund innersekretorischer Erscheinungen keine Beweise haben. Damit ist nicht gesagt, daß wir endokrine Störungen bei Entstehung des manisch-depressiven Irreseins nicht anzunehmen haben, vielleicht werden uns weitere Methoden der Zukunft darüber Aufschluß geben können. Nach den heutigen Erfahrungen müssen wir aber das manisch-depressive Irresein in die Nähe der Psychopathien setzen und jener nervösen Störungen, die schon den Übergang zum Normalen bilden. Daß es sich beim manisch-depressiven Irresein um eine konstitutionelle Erkrankung handelt, dafür spricht auch der Erbgang, der ebenfalls eine hervorragende Rolle spielt und der uns sogar zeigt, daß die Anlage zum manisch-depressiven Irresein noch häufiger vererbt wird, als bei der Schizophrenie, weshalb auch Rüdin zu dem Ergebnis gekommen ist, daß hier ein dominanter Erbgang vorliegen müsse. Wir werden also heute nur sagen können, daß es sich beim reinen manisch-depressiven Irresein um einen endogenen Prozeß handelt, dessen Pathogenese uns aber bisher unbekannt ist, da wir weder für eine Intoxikation noch für eine endokrine Störung Anhaltspunkte haben. Es mag sein, daß hier der wesentliche Konstitutionsträger das Gehirn ist und daß daher schon normale innersekretorische Vorgänge pathologische Erscheinungen hervorrufen können, daß gewissermaßen die schon normalerweise vorhandenen Verhältnisse, wie wir sie bei den verschiedenen Temperamenten und den verschiedenen Stimmungen sehen, ins Pathologische gesteigert sind.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für die Psychopathien und die angrenzenden Gebiete und wir werden daher am Schlusse noch bei der Besprechung der Konstitution darauf zurückkommen müssen.

Wir haben schon bei der Paralyse hervorgehoben, daß hier ein Faktor wesentlich ist, nämlich der der Infektion, also ein ausgesprochen exogener Faktor. Es ist nun von vielen Forschern, speziell Bonnhöfer untersucht worden, wie weit bei ausgesprochen exogenen Erkrankungen die endogene Komponente eine Rolle spielt. Im wesentlichen betreffen diese Untersuchungen die akuten Infektionen, doch spielt auch bei den chronischen Infektionen die Diskussion, was endogen und was exogen ist, eine Rolle. Fragen wir uns nun, wie weit die humoralen Befunde geeignet sind, uns diesbezüglich Aufklärung zu geben. Wir haben bei der Analyse der Paralyse hervorgehoben, daß man auf Grund der humoralen Befunde in Verbindung

mit jenen der Klinik und der Erbbiologie annehmen muß, daß hier die endogene Komponente nur eine sehr geringfügige Bedeutung hat. Er ist aber noch geringer bei den nichtparalytischen auf Syphilis beruhenden Erkrankungen des Z. N. S. Dafür sprechen auch die diesbezüglichen humoralen Befunde. So sehr also das humorale Bild geeignet ist, bei der Lues cerebri uns pathogenetische Aufschlüsse zu geben, so wenig bietet es uns bezüglich der Frage des endogenen Einschlages.

Anders bei den akuten Infektionen. Hier scheint, wenn es zu einer Psychose kommt, die endogene Komponente viel bedeutsamer in Erscheinung zu treten. Es sei hier nochmals auf die Untersuchungen von Bonnhöfer und auf die diesbezüglichen Stellen in dem Referate von H. Fischer hingewiesen. Wir können aber betonen, daß eine genaue humorale Analyse hier von großem Werte sein kann, indem sie uns klar machen kann, ob in einem betreffenden Fall exogene oder endogene Momente überwiegen und uns daher für Pathogenese und für Prognostik Anhaltspunkte gewähren können. Ein Beispiel möge dieses erläutern. Angenommen, es erkrankte jemand im Verlauf einer Typhusinfektion an einer seelischen Störung. Die eingehende humorale, womöglich serienweise ausgeführte Untersuchung zeigt uns das Vorliegen der Infektionsreaktionen, die allmählich abklingen parallel mit dem Zurückgehen der seelischen Erscheinungen. Wir werden in einem solchen Falle Grund zu der Annahme haben, daß es sich hier um eine rein exotoxische Erkrankung des Gehirns gehandelt hat. Anders aber, wenn bei Bestehen der gleichen klinischen Erscheinungen die humoralen Zeichen der Infektion zwar abklingen, dafür aber andere pathologische Befunde bestehen bleiben oder erst in die Erscheinung treten, wie z. B. Veränderungen des Blutbildes, Bestehenbleiben der hohen Senkungsgeschwindigkeit, hoher antitryptischer Titer, positive A. R. In einem solchen Falle werden wir wohl schließen dürfen, daß die exogene Infektion zwar abklingt, daß aber die latente endogene Komponente durch die exogene Schädigung manifest geworden ist und zu einer endogenen Psychose geführt hat. Eine Liquoruntersuchung wird in solchen Fällen uns noch darüber unterrichten können, ob nicht vielleicht eine ausgesprochene Meningitis die krankhaften Erscheinungen mithervorgerufen hat. In solcher Art und Weise wird die humorale Forschung auch bei den symptomatischen Psychosen Bedeutung gewinnen können.

Viel schwieriger liegen die Verhältnisse noch bei jenen exogenen Psychosen, die nicht der Einwirkung von Bakterien ihre Entstehung verdanken, sondern den chemischen Giften. Denn hier kommt, abgesehen von der objektiven Giftigkeit des betreffenden Stoffes, noch dazu, daß die subjektive Toleranz in viel weiteren Grenzen schwankt, als bei den bakteriellen Giften und daß ferner die narkotische Komponente ihren Mißbrauch in besonderem von den endogenen Verhältnissen des Individuums abhängigem Maße fördert. Das typischste Beispiel für diese Formen ist der Alkoholismus mit seinen verschiedenartigen psychischen Begleiterscheinungen. Wir können an dieser Stelle auf die noch heute strittige Frage, wie weit gerade bei dem Alkoholismus und bei den alkoholischen Seelenstörungen endogene Momente eine Rolle

spielen, nicht ausführlicher eingehen. Ich möchte nur darauf hinweisen, daß es sogar Autoren gegeben hat, die der Meinung waren, daß die alkoholischen Seelenstörungen rein endogener Natur seien und nur durch den Alkoholmißbrauch zur Auslösung kämen. Jedenfalls dürfte hier die Mitte das Richtige treffen. Wir haben nur zu erörtern, ob humorale Befunde geeignet sind, die Frage zu klären, wie weit exogene und wie weit endogene Momente in Betracht kommen. Leider verfügen wir, wie ich gezeigt habe, über wenig Befunde in den Körperflüssigkeiten, die rein auf die Alkoholwirkung zurückzuführen sind. Die vielleicht aussichtsreiche Erforschung der Fermente des Blutes ist hier noch sehr im Rückstande. Der Alkoholgehalt des Blutes und der Zerebrospinalflüssigkeit besagt wenig. Wir sind daher nur auf die Erscheinungen angewiesen, die wir in erster Linie bei den endogenen Psychosen sehen. Starke Veränderungen des Blutbildes, ein hoher antitryptischer Index, eine positive A. R. werden hier die Entscheidung mehr nach der endogenen Seite hin beeinflussen können. Ähnliches gilt für die Seelenstörungen, die die Folge anderer chemischer Vergiftungen sind.

Die vorausgehenden Erörterungen haben uns gezeigt, daß die humoralen Untersuchungen schon heute gestatten, die ätiologische und pathogenetische Klärung mancher Psychosen in großen Umrissen zu fördern und auch manchen Baustein für die Frage endogen-exogen zu liefern. Dies ist aber nur möglich durch die Zusammenfassung der humoralen Befunde, durch geeignete Fragestellung und vergleichende Beobachtung.

Man hat bisher den Hauptwert auf die Diagnostik gelegt oder vielmehr man hat die humoralen Reaktionen danach eingeschätzt, wie weit sie sich für die Diagnostik verwenden lassen. Ich bin auf diesen Punkt schon mehrmals eingegangen, weshalb eine Diskussion an dieser Stelle unnötig erscheint. Ich möchte nur nochmals betonen, daß man nur dann eine Hilfe in der Diagnosenstellung zu erwarten hat, wenn man sich präziser differentialdiagnostischer Fragestellungen bedient, wenn man die Technik der Untersuchungsmethoden beherrscht, nicht eine einzelne Reaktion sondern möglichst das ganze Syndrom zur Beurteilung heranzieht und tunlichst die Untersuchungen wiederholt. Bezüglich der Prognostik können uns die humoralen Befunde, wie wir ebenfalls schon mehrmals angeführt haben, bei einer Reihe von Erkrankungen manche Hilfe gewähren; doch wird zur weiteren Entwicklung des Gebietes wachsende Vertiefung und Erfahrung unbedingt nötig sein. Bezüglich der Therapie seien mir noch einige Worte gestattet. Ein gewisser therapeutischer Negativismus hat sich in der Psychiatrie eingebürgert. Wenn sich nach irgend einer Medikation nicht nach kurzer Zeit der seelische und körperliche Befund wesentlich ändert, dann wird meist die Medikation verlassen und symptomatisch weiterbehandelt. Bezüglich der Organotherapie scheint vielen stets das Beispiel des Myxödems vorzuschweben, bei dem ja bekanntlich durch Schilddrüsenmedikation sich in kurzer Zeit überraschende Erfolge erzielen lassen. Zu der Organotherapie anderer endokriner Erkrankungen gehört aber oft eine große Geduld. Erfolge zeigen sich in vielen Fällen erst nach längerer Dauer der Behandlung, der Aufbau der Präparate muß manchmal gewechselt werden und man muß oft tastend vorgehen. Gerade hier nun scheinen, wie mir auch Ewald zugegeben hat, die humoralen Reaktionen

von großem Werte zu sein, indem sie uns ein gutes Bild über die Wirkungsweise mancher Präparate zu geben vermögen, uns daher bis zu einem gewissen Grade eine Kontrollmöglichkeit darbieten und vor allem unsere Behandlungsfreudigkeit heben.

Zum Schlusse seien noch zwei Fragen ausführlicher besprochen, nämlich: welchen Wert hat die humorale Untersuchung für das Problem: Psychiatrie und innere Sekretion, ferner für das Kapitel: Psychiatrie und Konstitution? Die erstere Frage haben verschiedene Autoren zu beantworten versucht, so Stertz u. a., am ausführlichsten hat dies H. Fischer in seinem Referate in Leipzig 1922 getan. Er hat sich dabei lediglich an die Klinik gehalten und die Ergebnisse der Anatomie, der Stoffwechselchemie und der Serologie kaum berührt. Er ist zuerst eingegangen auf die seelischen Folgezustände bei endokrinen Erkrankungen, hat dann die Rolle der inneren Sekretion für die klinisch-psychiatrischen Krankheitsbilder besprochen und ist schließlich auf die Bedeutung der inneren Sekretion für die Entwicklung des normalen und krankhaften Seelenlebens zu sprechen gekommen. Die Behandlung des ersten Abschnittes hat zwar viele Einzelheiten aber wenig greifbare Resultate gebracht, indem anscheinend H. Fischer Einzelbeobachtungen bei klinischen Störungen der inneren Sekretion verwertet hat, ohne in das Prinzipielle eindringen zu wollen. So kommt ein ziemlich uneinheitliches Bild zustande. Es werden auch von seelischen Symptomen meist nur die Stimmungsqualitäten erwähnt, während die übrigen Teile des geistigen Lebens nur in geringem Maße herangezogen, dabei aber eine größere Reihe neurologischer Symptome besprochen werden. Die Ergebnisse nun für die Frage der inneren Sekretion bei den einzelnen Psychosen sind nach ihm dürftige. Für die Epilepsie schließt er, daß sich Beziehungen wohl zu einzelnen Äußerungsformen des Krankheitsbildes stiften lassen, daß es aber eine nach Fischer unlösbare Aufgabe sei, nach Beziehungen der inneren Sekretion zu einem komplexen Krankheitsbilde der Epilepsie zu suchen. Auch bezüglich des manisch-depressiven Irreseins kommt es zu der Folgerung, daß sich Relationen der inneren Sekretion nur zu einzelnen Komponenten so zur Affektspannung und Affektfärbung durchführen lassen. Die Affektspannung bringt er in Beziehung zur Nebenniere und zum Pankreas, die Affektfärbung zu den Geschlechtsdrüsen und der Hypophyse. Bezüglich des Jugendirreseins haben wir schon auf H. Fischers Ansicht hingewiesen, daß sich nämlich keine Anhaltspunkte gefunden hätten, die für eine innersekretorische Genese dieses Leidens sprechen. Freilich fügt Fischer an, „doch kann bei richtiger Fragestellung auch hier die innersekretorische Forschung vielleicht zur Klärung der Genese beitragen". Ich will nicht weiter auf den interessanten Inhalt des H. Fischerschen Referats eingehen und möchte mir nur zwei Bemerkungen gestatten. Es ist doch nicht angängig, zu so entschiedenen Behauptungen zu gelangen, wenn man lediglich, wie Fischer es getan hat, auf klinischen Erscheinungen fußt. Es wäre unbedingt nötig gewesen, daß er die Ergebnisse der Stoffwechselchemie, Serologie und Histologie mit in die Diskussionen gezogen hätte; ich glaube, in meinen Ausführungen gezeigt zu haben, daß dies nicht ganz unfruchtbar ist. Ferner scheint mir H. Fischer darin nicht den richtigen Weg zu gehen, daß er die einzelnen seelischen Erscheinungen mit der inneren Sekretion in

Zusammenhang bringen will und nicht die seelische und körperliche Ganzheit des Krankheitsbildes. Durch ein solches Vorgehen scheint mir noch mehr Unsicherheit in das ganze Gebiet hineinzukommen als durch das von mir geforderte Verfahren. Es ist genau so, als wenn wir bei der Analyse einer rein körperlichen Störung der inneren Sekretion z. B. lediglich versuchen würden, Anomalien des Knochensystems mit Störungen der inneren Sekretion in Zusammenhang zu bringen. Wir kämen dann sicher zu manchem Fehlschuß, und wir ständen heute in unseren Kenntnissen über die innere Sekretion nicht so weit, wenn die Wiener Schule sich nicht so eingehend mit sämtlichen Erscheinungen des Krankheitsbildes beschäftigt hätte. Nebenbei sei noch bemerkt, daß auch die Bedeutung der Körperbauzeichen für die innere Sekretion mir zumindest noch fraglicher erscheint, als jene der humoralen Erscheinungen. Stertz hat sich bemüht, in seinem Vortrage über Psychiatrie und innere Sekretion nicht in diesen Fehler zu verfallen, und er ist dabei auch zu Ergebnissen und zu Ausblicken gekommen, die man ohne weiteres unterschreiben kann und die nicht, wie H. Fischers Ansichten eigentlich nur Negatives enthalten.

Die Besprechung des Fischerschen Referates führt zu der zweiten Frage über: kann die humorale Untersuchung etwas zur Klärung der Frage Konstitution und Psychose beitragen? Die Frage der Konstitution wird, wie in den übrigen Teilgebieten der Medizin, auch in der Psychiatrie aufs Eifrigste behandelt. Auf unserem Gebiete aber besteht die große Schwierigkeit, daß wir den Patienten erst in der Psychose zu sehen bekommen, daß daher die Erkennung der Konstitution und der prämorbiden Persönlichkeit nur auf retrogradem Wege möglich ist. Es ist aber auch hier auf Grund der verschiedenartigen Untersuchungen, die zwischen Körperbau und psychischer Struktur sowie über den Aufbau der Psychose ausgeführt worden sind, viel Brauchbares zu Tage gefördert worden. Es ist nun interessant, daß gerade Kretschmer, der auf diesem Gebiete Bedeutsames geleistet hat, selbst sagt, daß er bezüglich einer Fragestellung zu einer Antwort gekommen ist, wie sie von der A. R. in ähnlicher Weise gegeben worden war. Zur Erforschung der Konstitution stehen uns heute in der Psychiatrie zur Verfügung die Erbbiologie, die Untersuchung auf Körperbauzeichen und die seelische Strukturanalyse. Nun ist gerade die letztere besonders schwierig und subjektiver Beurteilung zugänglich; aber man wird auch bei der Vielfachheit der Körperbauzeichen dieser Methodik nur unter ganz bestimmten Bedingungen zur Beantwortung von Konstitutionsproblemen heranziehen können. Die innere Medizin hat nun schon lange begonnen, auch humorale und Stoffwechselzeichen als die mit der Konstitution zu verwenden und auch für unser Gebiet muß sich dies durchführen lassen, zumal die humoralen Zeichen eine geringere Variabilität besitzen. Es ist ohne Frage, daß die weitere Entwicklung der Humoralpathologie und der Stoffwechselerforschung sehr wichtige Gesichtspunkte für die Frage Konstitution und Psychose wird geben können.

So haben Glaser und Busch gefunden, daß konstante vagotonische alimentäre Leukopenie sich bei funktionellen Neurosen findet, sodaß eine Reihe dieser Erkrankungen besonders solche mit depressiver Gemütsstimmung,

sich auf Grund dieses Symptoms in eine Krankheitsgruppe zusammenfassen lassen. Solche Ergebnisse zeigen uns die Wege, die die humorale Konstitutionsforschung wird gehen müssen. Es wird dabei wichtig sein, wie ich schon erwähnt habe, möglichst viel sogenannte Normale zu untersuchen, um festlegen zu können, welche humoralen Merkmale als konstitutionelle aufzufassen sind, und scharf die Grenze normal-pathologisch zu bestimmen. Von großem Werte wird es auch sein, gerade die Angehörigen psychisch Kranker nach dieser Richtung hin zu prüfen, wie ich es bezüglich der A. R. schon 1914 versucht habe. So leitet uns die humorale Konstitutionsforschung gerade zu Ergebnissen unseres Gebietes aus der jüngsten Zeit über, und es seien mir diesbezüglich noch einige Worte gestattet.

Die Fülle der Einzelbeobachtungen, die sich auf serologischem Gebiete in immer wachsendem Maße den Forschern gezeigt haben, hat Ehrlich durch seine Seitenkettentheorie zu einem organischen Ganzen zu vereinigen versucht, das auch das Arbeitshypothese für die weitere Entwicklung des Gebietes sehr fruchtbar war. Aber die Biologie hat uns immer neue Körper, neue Tatsachen gebracht, und es wurde immer schwieriger, diese unter dem Ehrlichschen Gedankengebäude zu vereinigen. Die Hilfe schien nun von anderer Seite zu nahen. Die physikalische Chemie und ihre bedeutungsvollste Erscheinung, die Kolloidchemie, haben immer mehr Gebiete der Naturwissenschaften der Medizin ergriffen, und die neuen grundlegenden Gedanken vermochten es, früher anscheinend weit auseinanderliegendes unter neuen Ideen zusammenzubringen. So stehen wir vor einem Neuaufbau der Biologie und vor einem neuen Verständnis ihrer Erscheinungen und kolloidchemischer Führung. Die neuen Ideen haben neue Methoden gebracht, die den entgegengesetzten Weg gehen, der früher gegangen wurde, nämlich nicht vom Einzelfall zum Allgemeinen, sondern vom Allgemeinen zum Einzelfall, d. h. wir haben erst die grundlegenden, nur mit kolloidchemischer Hilfe feststellbaren Veränderungen der Körpersäfte zu bearbeiten, bevor wir wieder an die Erforschung spezifischer und diagnostisch wichtiger Phänomene gehen können. Ich denke hier vor allem an die wichtigen Untersuchungen, die an die Frage der Kolloidstabilität der Körpersäfte geknüpft sind. Hier gehört Hans Sachs der besondere Ruhm, dieses Gebiet ständig gefördert und durch neue Methoden bereichert zu haben.

Für uns in der Psychiatrie heißt es ganz besonders von diesen neuen Wegen Gebrauch machen. Wir mußten einsehen, daß das Suchen nach rein diagnostischen Methoden, wie es zum großen Teil bisher geübt worden ist, manchmal das Tagesbedürfnis zwar erfüllen, aber einen wissenschaftlichen Fortschritt für uns nicht bedeuten kann. Wir müssen ohne Ansehung der klinischen Diagnose das große Material der Irrenanstalten erst einmal von den großen allgemeinen Gesichtspunkten, wie sie die moderne Serologie bietet, neu durchackern, dann werden sich von selbst humorale Veränderungen zu Einheiten zusammenfinden, sich gegenseitig erklären helfen und nur dann werden wir für die psychiatrische Klinik fruchtbare Erkenntnisse bringen können.

Wenn wir das ausgezeichnete Büchlein Kraepelins „Hundert Jahre Psychiatrie“ durchsehen, dann müssen wir mit Staunen feststellen, in welch hoffnungslosem Zustande noch vor 100 Jahren unser Fachgebiet

sich befunden hat und es ist kaum zu glauben, daß im Verlauf dieser relativ kurzen Zeit, sich die Psychiatrie den Platz errungen hat, den sie heute gleichberechtigt neben den anderen Teilgebieten der medizinischen Wissenschaften einnimmt. Meine Ausführungen dürften gezeigt haben, daß die Irrenheilkunde auch den Anschluß an die mächtig emporstrebende Biologie und Biopathologie nicht versäumt hat und daß alle Aussicht besteht, daß sie, wenn ihr die geeignete moralische und materielle Hilfe zuteil wird, wichtige Grundlagen und Hilfsmittel für die Psychiatrie der Zukunft zu bieten. Unter moralischer Hilfe verstehe ich die wohlwollende, sich von Über- und Unterschätzung fernhaltende Beurteilung seitens der leitenden Klinik, unter materieller Hilfe die großzügige Einrichtung geeigneter Arbeitsstätten an den Kliniken und Anstalten, wie sie heute schon auf Grund von Kraepelins Initiative in München und infolge der vorausblickenden Pläne Weygandts in Hamburg bestehen.

Abschließend sei mir gestattet zu bemerken, daß die jüngere Psychiatergeneration sich vorwiegend mit zwei Forschungsrichtungen befaßt: mit der Einfühlung in die subjektiven psychologischen Phänomene, andererseits mit der auf objektive Methoden begründeten Klarstellung der den Psychosen zugrunde liegenden somatischen Veränderungen. Daß die Bannerträger beider Richtungen sich in nicht allzuferner Zeit zum Heile der Leidenden am Krankenbette die Hand reichen mögen, muß der Wunsch aller psychiatrisch tätigen Ärzte sein und bleiben!

---

# Literaturverzeichnis.

Nur die zitierten Arbeiten sind genannt.

---

## 1. Einzelwerke, Monographien und Sammelreferate.

Abderhalden, Die Abderhaldensche Reaktion. 5. Aufl. der „Abwehrfermente“, Berlin, Julius Springer 1922.

Allers, Die Anwendung und Bedeutung der Immunitätsforschung in der Psychiatrie. Zeitschr. f. Chemotherapie u. verw. Geb., Bd. 1, S. 986, 1910.

Derselbe, Ergebnisse stoffwechselpathologischer Untersuchungen bei Psychosen II. Der Stoffwechsel bei Dementia praecox. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Ref. Bd. 6, S. 1, 1912.

Derselbe, Ergebnisse stoffwechselpathologischer Untersuchungen bei Psychosen III. Das manisch-depressive Irresein. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. VII, S. 585, 1912.

Aschner, Blutdrüsenerkrankungen des Weibes. Wiesbaden, I. F. Bergmann, 1918.

Biedl, Innere Sekretion. 3. Aufl., Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1916.

Boas, Die Wassermannsche Reaktion. 3. Aufl., Berlin, S. Karger, 1922.

Bruck C., Handbuch der Serodiagnostik der Syphilis. (Bearbeitet von C. Bruck, Jacobsthal, Kafka, Zeißler.) Berlin, Julius Springer, 1923.

de Crinis, Die Beteiligung der humoralen Lebensvorgänge des menschlichen Organismus im epileptischen Anfall. Berlin, Julius Springer, 1920.

Dieudonné und Weichardt, Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. 10. Aufl., Leipzig, F. A. Barth, 1920.

Dreyfuß, Isolierte Pupillenstörung und Lues cerebri. Jena, Gustav Fischer, 1921.

Eskuchen, Die Lumbalpunktion. Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1919.

Ewald, Die Abderhaldensche Reaktion. Berlin, S. Karger, 1920.

Falta, Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion. Handb. d. inneren Med. (Mohr und Staehelin). IV. Bd., 424, Berlin, Julius Springer, 1912.

Derselbe, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin, Julius Springer, 1913.

Fischer H., Psychiatrie und innere Sekretion. Ref.: Jahresvers. d. Deutschen Vereines für Psychiatrie, Leipzig 1922. Psych.-Neurol. Wochenschr., 24. Bd., S. 33—40, 1922/23.

Derselbe, Die Rolle der inneren Sekretion in den körperlichen Grundlagen für das normale und kranke Seelenleben. Ztbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 36, 233, 1923 (Ergebnisse).

Fodor, Das Fermentproblem. Dresden und Leipzig, Th. Steinkopff, 1922.

Gennerich, Die Syphilis des Nervensystems. 2. Aufl., Berlin, Julius Springer, 1922.

Haas, Beitrag zur Serologie und Klinik der kongenitalen Lues. Freiburg, Speyer & Kaerner, 1917.

Hartmann und di Gaspero, Epilepsie. Handbuch der Neurologie von M. Lewandowsky. Berlin, Julius Springer, 1914.
Hirsch, Fermentstudien. Jena, Gustav Fischer, 1917.
Holzmann, Diagnostische und therapeutische Lumbalpunktion. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 12. Teil II, Stuttgart, Ferdinand Enke.
Derselbe, Immunitätsreaktionen bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 12. Teil I, Stuttgart, Ferdinand Enke.

Justschenko, Das Wesen der Geisteskrankheiten. Dresden und Leipzig, Theodor Steinkopff, 1914.

Kafka, Die Zerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Ref. 6., S. 321—361 u. 449—492, 1912.
Derselbe, Taschenbuch der praktischen Untersuchungsmethoden der Körperflüssigkeiten bei Nerven- und Geisteskrankheiten. 2. Aufl., Berlin, Julius Springer, 1922.
Derselbe, Methoden zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Berlin-Wien, Urban & Schwarzenberg, 1923.
Derselbe, Liquorphysiologie und -pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Ophthalmologie. Ztbl. f. d. ges. Ophthalmologie, Bd. X, S. 65, 1922.
Kraepelin, Hundert Jahre Psychiatrie. Berlin, Julius Springer, 1918.
Derselbe, Lehrbuch der Psychiatrie. 8. Aufl., Leipzig, Georg Thieme.
Kretschmer, Körperbau und Charakter. 2. Aufl., Berlin, Julius Springer, 1922.

Lichtwitz, Klinische Chemie, Berlin, Julius Springer, 1918.

Mestrezat, Le liquide céphalo-rachidien normal et patholgique. Paris, A. Maloine, 1912.
Much, Pathologische Biologie. 4. und 5. Aufl., Leipzig, Kabitzsch, 1922.
Müller H., Manisch-depressives Irresein und Dementia praecox, ihre Unterschiede und ihre Differentialdiagnostik. Ztbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 28, S. 145—180 u. 249—282, 1922.

Nonne, Syphilis und Nervensystem. 4. Aufl., Berlin, S. Karger, 1921.

Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig, F. C. W. Vogel, 1913.
Oswald, Die Schilddrüse. Leipzig, Veit & Co., 1916.

Pappenheim, Die Lumbalpunktion. Wien, Rikola-Verlag, 1922.
Plaut F., Die Wassermannsche Serodiagnostik der Syphilis in ihrer Anwendung in der Psychiatrie. Jena, Gustav Fischer, 1909.
Derselbe, Über Halluzinosen der Syphilitiker. Berlin, Julius Springer, 1913.
Plaut, Rehm und Schottmüller, Leitfaden zur Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit. Jena, Gustav Fischer, 1912.

Rehm, Die Zerebrospinalflüssigkeit. Histologische und histopathologische Arbeiten über die Großhirnrinde. (Nißl und Alzheimer) 3, 201, 1909.

Wagner von Jauregg und Gustav Bayer, Lehrbuch der Organotherapie. Leipzig, Georg Thieme, 1914.
Weichardt, Über Ermüdungsstoffe. 2. Aufl., Stuttgart, Ferdinand Enke, 1912.
Weil A., Die innere Sekretion. Berlin, Julius Springer, 1921.
Weisbach, Wassermannsche Reaktion und Ausflockungsreaktion nach Sachs-Georgi und Meinicke. Jena, Gustav Fischer, 1922.
Weygandt, Idiotie und Imbezillität. Handbuch der Psychiatrie, Leipzig und Wien, Franz Deuticke, 1914.
Derselbe, Erkennung der Geistesstörungen. München, J. F. Lehmann, 1920.
Wuth. Untersuchungen über die körperlichen Störungen bei Geisteskranken. Berlin, Julius Springer, 1922.



## 2. Originalarbeiten in Zeitschriften.

Abderhalden, Die Anwendung der optischen Methode auf dem Gebiete der Immunforschung. M. Kl. 41, 109.

Derselbe, Ausblicke über die Verwertbarkeit der Ergebnisse neuerer Forschung auf dem Gebiete des Zellstoffwechsels zur Lösung von Fragestellungen auf dem Gebiete der Pathologie des Nervensystems. D. m. W. 48, 1912.

Derselbe, Serologische Diagnose von Organveränderungen. D. m. W. 4, 12, 1913.

Derselbe, Zur Frage der Spezifität der Schutzfermente. M. m. W. 234, 1913.

Derselbe, Die Bedeutung und die Herkunft der sogenannten Schutzfermente. M. m. W., 1913.

Derselbe, Die experimentellen Beweise für das Vorkommen der Abwehrfermente unter verschiedenen Bedingungen. M. m. W. 24, 2, 1914.

Derselbe, Fortgesetzte Studien über das Wesen der sogenannten Abderhaldenschen Reaktion. VI. Mitteilung, Fermentforschung 5, H. 4, S. 342.

Derselbe, Fortgesetzte Studien über das Wesen der sogenannten Abderhaldenschen Reaktion. VII. Mitteilung, Fermentforschung 6, H. 2, S. 119.

Derselbe, Einige Gedanken über die Verwertbarkeit der Abderhaldenschen Reaktion zur Prüfung über die Anwesenheit bestimmter Zellarten. Fermentforschung 6, H. 4, S. 357.

Derselbe, Weitere Studien über die von einigen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Pflügers Archiv 176, 236, 1912.

Derselbe und Grigorescu, Versuche über die Übertragung der Abwehrfermente von Tier zu Tier und die Einwirkung von normalem Serum auf solches, das Abwehrfermente enthält. M. Kl. 17, 1914.

Derselbe, Holle und Strauß, Über den Nachweis der Wirkung proteolytischer Fermente des Serums mittels Enteiweißungsverfahrens und Feststellung der Zunahme der mit Nynhidrin reagierenden Stoffe usw. M. m. W. 15, 1914.

Derselbe und Paquin, Über den Nachweis der Wirkung proteolytischer Fermente des Serums mittels Enteiweißungsverfahrens usw. M. m. W. 15, 1914.

Derselbe und Rona, Studien über das Fettspaltungsvermögen des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 75, 30, 1911.

Alzheimer, Ztbl. f. Nervenheilk. 739, 1907.

Arnheim, Zeitschr. f. Hyg. und Infektionskrankh. nach dem Ref. im Ztbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Ref. 61, 330.

Arthus, Sur la monobutyrinase du sang. Journ. de phys. path. IV, 455, 1902.

Aßmann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 40, 1 und 2.

Baer und Loeb, Über die Bedingungen der autolytischen Eiweißspaltung in der Leber. Arch. f. exper. Pathol. 53, 1, 1905.

Banchieri, Contenuto de liquido cefalo rachidiano normale in frazione globulina (Mittelstück) e razione di Braun-Husler. Orig. Pathologica 345, 219, 1923.

Battelli, Dosage colorimétrique de la substance active des capsules surrénales. C. r. S. B. 54, 571, 1902.

Bauer, Die Bedeutung des Abderhaldenschen Verfahrens für die innere Medizin. M. Kl. 2. XI., 1913.

Baumann, Über den Jodgehalt der Schilddrüse von Mensch und Tier. Zeitschr. f. physiol. Chem. 22, 1, 1896.

Bayliß und Starling, Die chemische Koordination der Funktionen des Körpers. Ergebnisse der Physiologie 5, 664, 1906.

Becker, M. m. W. 27, 1909.

Bellisari, Toxicité du licquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale. Riv. med. 1899.



Benedek, Die gefärbte Normomastixreaktion (Kafka) im Liquor cerebrospinalis. Derm. W. 75, 1922.
Berner, Über Adsorptionserscheinungen bei dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. M. m. W. 14. VI. 1914.
Besta, Ricerche sopra il potere coagulante di sangue degli epilettici. La Riforma media 43, 1906.
Bial, Weitere Beobachtungen über das diastatische Ferment des Blutes. Pflügers Arch. 53, 156, 1893.
Biberfeld, Zur Theorie und Praxis der Goldsolreaktion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 83, 366, 1923.
Bieling und Weichbrodt, Untersuchungen über die Austauschbeziehungen zwischen Blut und Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Psych. 65, 552, 1922.
Binswanger, Neurol. Ztbl. 1218, 1910.
Blumenthal und Meyer, Über den Ausfall der Wassermannschen Reaktion bei experimenteller Kaninchensyphilis. Arch. f. Derm. u. Syph. 113, 169, 1912.
Blunck, D. m. W. 1922.
Boas und Neve, Weitere Untersuchungen über die Weil-Kafkasche Hämolysinreaktion in der Spinalflüssigkeit. 15, 528, 1913.
Boas und Petersen, Hospitals tidenda 16, 1911. Zeitschr. f. Immunit. Forsch. Ref. 514, 1911.
Boeri, Sulla pretesa specificita dei sieri citotossici. Nuova riv. clinica-terapeutica 5, 1902.
Derselbe, Il siero neurotossico. Riforma med. 40, 451, 1902 und Gazz. degli ospedali 1902 (II) 1904.
Bolten, Pathogenese und Therapie der genuinen Epilepsie. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 33, 1913.
Derselbe, Über die Bedeutung der Blutantitrypsine für die psychiatrisch-neurologische Diagnostik. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 43, 244, 1918.
Bordet und Gengou, Sur l'existence de substances sensibilatr. dans la plupart des sérums antimicrobiens. Ann. de l'Inst. Pasteur 302, 289, 1901.
Bornstein, Über den Stoffwechsel bei Geisteskrankheiten. M. m. W. 36, 1913.
Brauer, Über die Serodiagnose der Syphilis usw. Zwangl. Abhandlungen aus dem Gebiete der Dermat., Bd. 2, H. 1.
Braun und Husler, D. m. W. 38, 25, 1912.
Bronfenbrenner, Biochem. Bull. 4, 87, 1915.
Brown, Journal of mental sc. 56, 1910.
Bruck C., D. m. W. 25, 1922.
Derselbe, Klin. therap. Wochenschr. 33, 1922.
Derselbe und Hidaka, Über Fällungserscheinungen beim Vermischen von Syphilisseren mit alkoholischen Luesleberextrakt. Zeitschr. f. Immunit. Forsch. 8, 476.
Derselbe und Stern, Zeitschr. f. Immunit. Forsch., Orig. 6, 602.
Brückner, Die diagnostische Bedeutung der Weil-Kafkaschen Hämolysinreaktion für die Psychiatrie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrkh. 55, 1, 1914.
Brun, Berl. kl. W. 105, 1919.
Bruce, The complement-deviation in cases of manio-depressive insanity. Journ. of mental sc. 60, 177, 1914.
Büscher, Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Vortrag auf der 17. Jahresvers. des Ver. Nordd. Psych. u. Neurol. zu Kiel 13. 11. 20. Ref. Allg. Zeitschr. f. Psych. 77, 190, 1921.
Bumke H., Die Beschleunigung der Blutgerinnungszeit bei Dementia praecox. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 140, 344, 1916.



Calcar, Immunitätsreaktionen und einige ihrer praktischen Verwendungen für Klinik und Laboratorium. Leipzig, 1908.
Cannon und de la Paz, Americ. Journ. of Physiol. 28, 64, 1911.
Cavazzani, Riv. sperim di freniatr. Arch. ital. per la malatt. nerv. et ment. 27, 1, 1901.
Derselbe, Ztbl. f. Physiol. 10, 1456, 1896.
Derselbe, Weiteres über die Zerebrospinalflüssigkeit. Ztbl. f. Physiol. 10, 6, 1896.
Ceni, Neue toxische und therapeutische Eigenschaften des Blutserums Epileptischer. Ztbl. f. Nervenheilk., März, 1902.
Centanni, Il neuro-siero. Siero distruttivo del sistema nervosa. Riforma med. 4, 374, 1900.
Cestan, Riser et Laborde, Le liquide ventriculaire physiologie des ventricules cérébraux chez l'homme. Ann. de méd. 13, 289, 1923.
Cevidalli, Lo sperimentali 62, 787, 1908.
Cinea, L'alexine et les anticorps de la circulation générel existent-ils dans le liquide céphalo-rachidien? Compt. rend, de la soc. de Biol. 70, 79, 1911.
Citron, Die Serodiagnostik der Syphilis. Berl. kl. W. 43, 1370, 1907.
Derselbe und Munk, Das Wesen der Wassermannschen Reaktion. D. m. W. 34, 1560, 1906.
Derselbe und Reicher, Untersuchungen über das Fettspaltungsvermögen syphilitischer Sera und die Bedeutung der Lipase für die Serodiagnostik der Lues. Berl. kl. W. 1910.
Cohen, Die Goldsolreaktion im Liquor cerebrospinalis. Inaug. Diss., München, 1914.
Commesatti, Arch. f. exper. Pathol. 62, 190, 1910.
Connstein, Ergebnisse der Physiologie 3, 1, 1914.
de Crinis, Die Lipoide und ihre Bedeutung für das Zentralnervensystem. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 78, 42, 1922.
Crowe, Bull. of John Hopkins hosp. 20, 12, 1909.

Dahlström und Wideröe, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 72, 75, 1921.
Danielopolu, Sur une substance hémolytique contenue dans le liquide céphalo-rachidien? Compt. rend. de la soc. de Biol. 69, 259, 1911.
Deusch, Kl. W. 1923.
Dochez, Journ. of experim. Med. 11, 718, 1909.
Dold, Vereinfachte, frühzeitig ablesbare Luesflockungsreaktion. Med. Klin. 31, 1921.
Donath, Wiener kl. Rundsch. 41, 1901.
Derselbe, Die bei Auslösung des epileptischen Anfalls beteiligten Substanzen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1906.
Dreyfuß, Prognostische Richtlinien bei isolierter syphilogener Pupillenstarre. Med. Klin. 51, 1, 1921.
Derselbe, Prognostische Richtlinien bei isolierter syphilogener Pupillenstarre. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 74, 248, 1922.

Edel und Piotrowski, Neurol. Ztbl. 6, 1915.
Ehrmann, Arch. f. experim. Pathol. 51, 415, 1904.
Eichelberg, Med. Klin. 29, 1912.
Eicke, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 75, 234, 1922.
Derselbe, Die hämolytischen Eigenschaften des aktiven luetischen Blutserums. Dermat. Wochenschr. 2, 1917.
Derselbe und Mascher, Komplementschwund bei unbehandelter Spätsyphilis. Zeitschr. f. Immunit.-Forsch., Heft 6, 1907.
Dieselben, Die bisherigen Ergebnisse der Hämolysinuntersuchungen am syphilitischen Blutserum und ihre Bedeutung für die Pathologie der Lues. Dermat. Zeitschr. 26, 197, 1918.
Derselbe und Löwenberg, M. Kl. 14, 1921.
Eliasberg, D. m. W. 37, 302, 1911.

Elias, Neubauer, Porges und Salomon, Über die Methodik und Verwertbarkeit der Ausflockungsreaktionen für die Serodiagnose der Syphilis. W. kl. W. 23, 831.

Emanuel, Berl. kl. W. 30, 792, 1915.

Erben, Über das proteolytische Ferment der Leukozyten. M. m. W. 957, 1908.

Eskuchen, Die Häufigkeit von positivem Liquor-Wassermann neben negativem Blut-Wassermann. M. m. W., Sonderabdruck, 1923.

Derselbe, Der Liquor cerebrospinalis bei Encephalitis epidemica. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 76, 568, 1922.

Ewald, Erfahrungen mit dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren und seine Verwertbarkeit am Krankenbett. Fermentforsch. 1, 315.

Derselbe, Untersuchungen über fermentative Vorgänge im Verlauf der endogenen Verblödungsprozesse vermittels des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens usw. Arch. f. Psych. 60, 1918.

Derselbe, Vergleichende Untersuchungen über die Abderhaldensche Reaktion bei Anwendung verschiedener „Antigene". Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 51, 328, 1922.

Fabinyi, Untersuchungen über das Verhalten der Serumglobuline bei Geisteskranken, insbesondere bei Paralytikern. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 68, 342, 1921.

Fauser, Einige Untersuchungsergebnisse und klinische Ausblicke auf Grund der Abderhaldenschen Anschauungen und Methodik. D. m. W. 52, 1912.

Derselbe, Weitere Untersuchungen auf Grund des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. D. m. W. 7, 1913.

Derselbe, Zur Frage des Vorhandenseins spezifischer Schutzfermente im Serum Geisteskranker. M. m. W. 1913, 1911.

Derselbe, Pathologisch-serologische Befunde bei Geisteskranken auf Grund der Abderhaldenschen Anschauungen und Methodik. Allg. Zeitschr. f. Psych. 70, 719, 1913.

Derselbe, Über „passive" Übertragung der Fermente von Geisteskranken auf Kaninchen. M. m. W. 21, VII, 1914.

Feiler, Zur Serologie des Liquor cerebrospinalis. 24, 520, 1914.

Fellner, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten an der Plazenta und den weiblichen Sexualorganen auf das Genitale. Arch. f. Gynäk. 100, 641.

Fiessinger und Marie, Le ferment proteolytique des leucocytes dans des meningites aigues et meningocoques. Compt. rend. de la soc. de Biol. 20, 66, 915, 1909.

Fischer O., Klinische und anatomische Beiträge nach den Ursachen und der Bedeutung der zerebrospinalen Pleozytose. Jahrb. d. Psych. u. Neurol. 27, 313, 1906.

Derselbe, Die anatomische Grundlage der zerebrospinalen Pleozytose. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 27, 572, 1910.

Fischer H., Zeitschr. f. experim. Med., 14, 1 und 2.

Derselbe, Ergebnisse zur Epilepsiefrage. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 56, 106, 1920.

Fischer G. H. und Fodor, Die Sensibilisierung der Salze durch Globuline als Wesen der Goldausflockung durch Globulinlösungen. Kolloid-Zeitschr., 32, 4, 279, 1923.

Fleischmann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 70, 171.

Flint, Stercorine and cholesterinaemie. New-York med. Journ. 1897.

Forster, Monatschr. f. Psych. 38, 162, 1915.

Fränkel, Arch. f. experim. Pathol. 60, 395, 1909.

Derselbe und Allers, Biochem. Zeitschr. 18, 39, 1909.

Franz, W. kl. W., Heft 51, 1911.

Freund und Brahm, Weitere Erfahrungen mit der Abderhaldenschen Reaktion allein und im Vergleich mit der Antitrypsinmethode. M. m. W. 28, VII, 1914.

Friedemann und Schönfeld, Zur Theorie der Abderhaldenschen Reaktion. Berl. kl. W. 23, II, 1914.



Frisch und Starlinger, Über das Ausflockungsvermögen des Blutplasmas. Med. Klin. 1922.
Froin, Gaz. des hôp. 3. Sept. 1903.
Fuchs, M. m. W. 17, 10, 1913.
Fuchs, Arch. f. Psych. u. Nervenheilk. 138, 148, 1922.
Fuchs, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 70, 171, 1922.
Fuchs und Rosenthal, W. med. Pr. 44, 7, 1904.
Fühner, Die Hypophyse und ihre wirksame Bestandteile. Berl. kl. W., S. 248, 1914.

Gaehtgens und Salvioli, Beitrag zur Theorie und Praxis der Ausflockungsreaktion von Sachs-Georgi. Med. Klin. 1922, Nr. 6, 5, 179.
Gärtner, Was lehrt die serologische Sonderstellung des Liquor cerebrospinalis und des Kammerwassers bei Typhus, Fleckfieber und Syphilis für die Behandlung der Syphilis? Dermat. Zeitschr. 28, 147, 1919.
Geisler, Eine Eiweißreaktion im Blute Geisteskranker. M. m. W. 57, 785, 1910.
Gersbach, Die quantitative Ausgestaltung der Abderhaldenschen Reaktion. M. m. W. 41, 1954, 1922.
Gilbert und Castaigne, Compt. rend. des séances de la soc. de Biol. 1389, 1903.
Glaus und Zutt, Beitrag zur Frage der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, insbesondere bei Schizophrenien. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 82, 66, 1923.
Glökler, Untersuchungen mit der Mikro-Abderhaldenschen Reaktion nach Pregl und de Crinis. Fermentforsch. VI, 172, 1922.
Goebel, M. m. W. 30, 943, 1921.
Göckel, Beitrag zur Serologie des Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 79, 303, 1922.
Goldberger, W. med. W. 70, 1346.
Grafe, Beitrag zur Kenntnis der Stoffwechselverlangsamung. D. Arch. f. klin. Med. 15, 102, 1911.
Grober, Über das Verhalten der Spinalflüssigkeit bei chronischem Hydrozephalus. M. m. W. 247, 1900.
Grütz, Untersuchungen über die Methodik und den klinischen Wert der Goldsolreaktion im syphilitischen Liquor cerebrospinalis.
Gudernatsch, Feeding experiments on tadpoles. Arch. f. Ent. Mechan. d. Organismen 35, 456, 1913.
Guggenheim, Über die Enzymwirkung fördernden auxoautolytischen Stoffe im Blutserum von Kranken und Schwangeren. D. m. W. 26, 1914.
Derselbe, Beitrag zur Kenntnis des wirksamen Prinzips der Hypophyse. Biochem. Zeitschr. 65, 189, 1914.
Derselbe und Pinocussohn, D. m. W. 8, 1, 1914.
Guillain, Guy-Laroche und Lechelle, Compt. rend. des séances de la soc. de Biol. 83, 1077, 1920.
Dieselben, Ebenda 83, 1199, 1920.
Dieselben, Ebenda 84, 81, 1921.
Dieselben, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 36, 1299, 1920.
Gutfeld und Weigert, Med. Klin. Nr. 5, 1922.

Hauenstein, Studien mittels der Weichardtschen Reaktion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 25, 564, 1914.
Hanriot, Sur un nouveau ferment du sang. Soc. Biol. 48, 925, 1896.
Hauptmann A., Die Beschleunigung der Blutgerinnungszeit bei Katatonie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 29, 323, 1915.





Hauptmann, Eine biologische Reaktion im Liquor cerebrospinalis bei organischen Nervenkrankheiten. Med. Klin. 5, 1, 1910.

Derselbe, Neurol. Ztbl. Juni 1912.

Derselbe, M. m. W. 21, 1914.

Derselbe, Klinik und Pathogenese der Paralyse im Lichte der Spirochätenforschung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 70, 254, 1921.

Hayaschi, Erforschung der antiproteolytischen Fermente. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 51, 23 u. 94, 1922.

Hebold und Bratz, D. m. W. 19, u. 36, 1901.

Hecht, Eine Vereinfachung der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. W. kl. W. 50, 1742, 1908.

Hirsch, Bestimmung von Fermentwirkungen mit Hilfe des Interferometers. Zeitschr. f. physik. Chem. 2, VII, 1914.

Derselbe, Eine neue Methode zum Nachweis der Abwehrfermente. Fermentforschung I, 33.

Derselbe, Zur Kritik der interferometrischen Methode. Fermentforschung II, 251.

Hirschfeld und Klinger, Verh. d. XXXI. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1914.

Höfer, Berl. kl. W. 30, 1921.

Hoesslin von, Über Lymphozytose bei Asthenikern und Neuropathen. M. m. W. 21, 22, 1913.

Hoffmann, Ätiologie der Syphilis im Handbuch der Geschlechtskrankheiten, S. 823.

Hieronymus, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 22, 506, 1914.

Jach, Über Antitrypsingehalt des Blutserums bei Geisteskranken. M. m. W. 44, 1909.

Derselbe, M. m. W. 1913.

Jacobi, Interferometrisch-psychiatrische Studien. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1923.

Jacobsthal und Kafka, Berl. kl. W. 11, 249, 1918.

Dieselben, Hamburger Ärztekorresp. 2, 1916.

Jakob, M. m. W. 27, 1909.

Jakob A., Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 52, 7, 1919.

Derselbe, Über das Wesen der progressiven Paralyse. D. m. W. 1919, Nr. 43.

Derselbe, Die Klinik und pathologische Anatomie der stationären Paralyse. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 54, 117, 1920.

Derselbe und Kafka, Arch. f. Psych. 51, 3, 1913.

Dieselben, Die atypische Paralyse. Med. Klin. 1920, Nr. 44.

Jelgersma, Das System der Psychiatrie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 31, 17, 1912.

Jobling und Petersen, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 23, 71 u. 24, 292, 1915.

Jochmann, Über die Beziehungen des proteolytischen Leukozytenferments zur allgemeinen Immunität. Zeitschr. f. Hyg. 61, 71, 1922.

Joedicke, Differentialdiagnostische Abgrenzung einiger Körperflüssigkeitsformen durch das Blutbild. M. m. W. 1085, 1913.

Iscovesco, Action d'un lipoid, extrait de l'ovaire sur l'organisme. C. r. S. B. 75, 393, 1913.

Itten, Zur Kenntnis hämatologischer Befunde bei einigen Psychosen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 24, 341, 1914.

Derselbe, Heilversuche mit Nuklein-Injektionen bei Schizophrenie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 7, 384, 1911.

Justschenko, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 8, 1911.

Kafka, Hämagglutinine im Liquor. Biolog. Abteilung des Ärztlichen Vereins Hamburg, April 1913.



Kafka, Über die hämolytischen Eigenschaften des Blutserums der Luiker usw. Med. Klin. 10, 1913.
Derselbe, Über die Bedingungen und die praktische und theoretische Bedeutung des Vorkommens hammelblutlösender Normalambozeptoren und des Komplements im Liquor cerebrospinalis. Ergebn. d. ges. Med. 4, 107.
Derselbe, Erwiderung auf die Bemerkungen von F. Plaut zu meiner Arbeit in Band 56, Seite 260 ff. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 59, 353, 1920.
Derselbe, Über das „Mittelstück" Phänomen der Lumbalflüssigkeit. Kl. Wochenschr. 1, 51, 1922.
Derselbe, Beiträge zur Serologie des Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 37, 316, 1923.
Derselbe, Praktisches und Theoretisches zum Dialysierverfahren. Fermentforsch. 1, 254, 1915.
Derselbe, Über die neuen Ausflockungsreaktionen zur Luesdiagnostik im Blut und Liquor. Dermat. Wochenschr. 70, 385, 1920.
Derselbe, Serologische Studien über die Vorgänge beim Ablauf des Dialysierversuchs nach Abderhalden. Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 25, 265, 1916.
Derselbe, Zur Frage der Bedeutung des Dialysierverfahrens nach Abderhalden für die Psychiatrie. M. m. W. 39, 1316, 1915.
Derselbe, Zur Frage des Abderhaldenschen Dialysierverfahrens. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 50, 1, 1921.
Derselbe, Syphilis und Liquor. 12. Kongreß der Deutschen Dermat. Ges., Hamburg, Mai 1921. Ref. Arch. f. Dermat. 138, 78, 1922.
Derselbe, Über den Nachweis von Abwehrfermenten usw. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 18, 43, 1913.
Derselbe, Die Abderhaldensche Dialysiermethode in der Psychiatrie. Med. Klin. 25, 1, 1914.
Derselbe, Über die Frage der diagnostischen Bewertung der Ergebnisse des Dialysierverfahrens nach Abderhalden in der Psychiatrie. Med. Klin. 39, 979, 1919.
Derselbe, Zur Biologie des Liquor cerebrospinalis. Mitteilung aus den Hamburger Staatskrankenanstalten, 13, 47, 1912.
Derselbe, Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 27, 414, 1910.
Derselbe, D. m. W. 39, 1913.
Derselbe, Dermat. Wochenschr. 61, 1091, 1915.
Derselbe, D. m. W. 28, 1919.
Derselbe, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 13, 192, 1912.
Derselbe, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 15, 482, 1913.
Derselbe, D. m. W. 47, 1921.
Derselbe, D. m. W. 39, 1922.
Derselbe, Die Kolloidreaktionen des Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 74, 259, 1921.
Derselbe, Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis mit Paraffinsolen. Berl. kl. W. 1923.
Derselbe und Pfoerringer, Experimentelle Studien zur Frage der Abwehrfermente.
Derselbe und Rautenberg, Über die neuere Eiweißreaktionen der Spinalflüssigkeit, ihre praktische und theoretische Bedeutung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zum Antikörpergehalt des Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 22, 353, 1914.
Kastan, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 70, 4—6.
Derselbe, Adrenalinämie bei Psychosen. Arch. f. Psych. 50, 555.
Keining, D. m. W. 6, 1921.
Kellner, Clemenz, Brückner, Rautenberg, Wassermannsche Reaktion bei der Idiotie. M. m. W. 42, 1909.

Kendall, Chemistry of the Thyroid Secretion. The Harvey Society Lectures Philadelphia 1920/21.

Kirchberg, Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 57, 1917.

Kirschbaum, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 75, 1922.

Derselbe und Kaltenbach. Weitere Ergebnisse bei der Malariabehandlung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 84, 297, 1923.

Kisch und Remertz, M. m. W. 61. 1097, 1914.

Kißmeyer, Agglutination der Sp. pallida. D. m. W. 11, 306, 1915.

Kocher, Blutuntersuchungen bei Morbus Basedow. Arch. f. klin. Chirurg., Bd. 87.

Körtke, Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 47, 1920.

Kolle und Stiner, Die Verwendung von Azetonextrakten zur Serumdiagnose. D. m. W. 38, 1739, 1911.

Kolmer, Journal of experim. med. 18, 1913 nach dem Ref. im Ztbl. f. Bakt. u. Parasitenk. Ref. 66, 521, 1918.

Derselbe. Broadwell und Matsman, Ref. im Ztbl. f. Bakt. u. Parasitenk. 59, 139.

Kostlivy, Über chronische Thyreotoxikosen. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.

Kottmann, Korresp.-Blatt für Schweizer Ärzte, 47 a und b, 1917.

Derselbe, Zeitschr. f. klin. Med. 71, 1910, 69, 1920.

Krainsky, Allg. Zeitschr. f. Psych., 1898.

Kraus und Volk, IX. Kongreß der Deutschen Dermatolog. Ges., Bern 1906. Ref. M. m. W. 41, 1687, 1906.

Laewen, Arch. f. experim. Pathol. 51, 415, 1904.

Lampé A. E. und Lampé L. A., Vergleichende Untersuchungen über die im Serum von Basedowkranken auftretenden komplementbindenden Antikörper und Abwehrfermente. D. Arch. f. klin. Med. 120, 419, 1916.

Landmann, Über das hämolytische Komplement des Blutes besonders bei Syphilitikern. Dermat. Wochenschr. 75, 1134, 1922.

Lange, Was leistet die neue Liquordiagnose bei der Diagnose des Hirntumors. Mitteilungen aus der Grenzgeb. der Med. und Chir. 33, 582, 1921.

Derselbe, Berl. kl. W. 1922.

Derselbe, Berl. kl. W. 19, 897, 1912.

Derselbe, Zeitschr. f. Chemotherapie 1, 44, 1912.

Lenz, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 24, 157, 1921.

Leschke, Überempfindlichkeit, Fieber und Stoffwechsel. Beiträge zur Klinik der Infekt.-Krankh., Bd. III, 1914.

Leschke und Pincussohn. Untersuchungen über die Fermente der Zerebrospinalflüssigkeit. D. m. W. 43, 8.

Lewandowsky, Zur Lehre von der Zerebrospinalflüssigkeit. Zeitschr. f. klin. Med. 40, 481, 1900.

Lipp, M. m. W. 42, 1919.

Livon und Bernard, Compt. rend. hebdom. des séances de l'acard des sciences. 87, 219, 1898.

Löwe, Untersuchungen über die Harnkolloide von Epileptikern und Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 7, 1, 1911.

Löwenberg, Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei Geisteskrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych.

Lüthge, Beiträge zur Kenntnis der fermentativen Wirkung in normalen und pathologischen Flüssigkeiten des menschlichen Körpers. Leipzig, 1906.

Maaß, Beeinflussen Narkotika der Fettreihe die Wassermannsche Reaktion? Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 24, 527, 1914.



Magelhaens, XVII. Intern. med. Kongreß, Lissabon, 1906.
Mandelbaum, M. m. W. 29, 1916.
Mansfeld, Das Wesen der sogenannten Lipolyse. Ztbl.
Marie und Levaditi, Les anticorps syphilitiques dans le liquide céphalo-rachidien des paralitiques généraux et des tabétliques. Ann. de l'Inst. Pasteur 138, 1907.
Marinescu, Sur la réaction de fixication de l'alexine dans la maladie de Basedow. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 41, 1911.
Matzdorff und Löbell, Beiträge zur Kenntnis der fraktionierten Liquoruntersuchung. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 75, 147, 1922.
Mayer, Über die Ätiologie der Dementia praecox. Inaug.-Diss., Freiburg i. B. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 70, 184, 1913.
Meinicke, Berl. kl. W. 25, 1907, 4, 1918.
Derselbe, M. m. W. 49, 1918.
Derselbe, D. m. W. 46, 219, 1922.
Meltzer, Ztbl. f. Physiol. 18, 316, 1904.
Mertens, Klinische und serologische Untersuchungen für die diagnostische Bedeutung der Weil-Kafkaschen Hämolysinreaktion im Liquor cerebrospinalis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 49, 169, 1913.
Meyer Klara, Über die aktiven Reaktionen im Liquor cerebrospinalis. Biochem. Zeitschr. 124, 137.
Meyer O. B., Zeitschr. f. Biologie 48, 353, 1906.
Michaelis und von Langermarck, Die Abderhaldensche Schwangerschaftsdiagnose. D. m. W. 12, II, 1914.
Molnar, Über die Refraktion der menschlichen Lumbalflüssigkeit. Kl. Wochenschr., 2. Jahrg., 790, 1923.
Mott und Halliburton, Phylos. transact of the royal soc. of London 191, 211, 1899.
Much und Holzmann, Eine Reaktion im Blut der Geisteskranken. M. m. W. 20, 1909.
Mühlens und Kirschbaum, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 94, 1921.
Müller und Kollaczek, Weitere Beiträge zur Kenntnis des proteolytischen Leukozytenferments und seines Antiferments. M. m. W. 54, 354, 1907.
Müller, Landsteiner und Pötzl, Gesellsch. der Ärzte, Wien, 1907. W. kl. W. 17, 514, 1907.
Münzer, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 1923.

Nathan, Berl. kl. W. 51, 1914.
Derselbe und Weichbrodt, M. m. W. 1280, 1918.
Dieselben, Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion bei Paralytikern. Arch. f. Derm. u. Syph. 138, 1922.
Dieselben, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 18, 636, 1913.
Neumann und Herrmann, Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 24, 251, 1908.
Nissl, Zeitschr. f. Nervenheilk. 225, 1904.
Noguchi, Journ. of experim. med. 14, 4, S. 604, 1909.
Nonne, Der heutige Standpunkt von der Lehre von der Bedeutung der „Vier Reaktionen" für die Diagnose und Differentialdiagnose organischer Nervenkrankheiten. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 42, 1911.
Derselbe, Der heutige Standpunkt der Lues-Paralysefrage. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 49, 384, 1913.
Derselbe, Weitere Erfahrungen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 88, 1910.
Nonne, Apelt und Schumm, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 46, 1913.
Nonne und Apelt, Über Lymphozytose und Globulinuntersuchung der Spinalflüssigkeit bei organischen Nervenkrankheiten. Neurol. Ztbl. 4, 1908.



Oeller und Stefan, Kritik des Dialysierverfahrens und der Abwehrfermentreaktion. D. m. W. 30, II, 1914.
Oswald, Zeitschr. f. physiol. Chemie 22, 1901.
Derselbe, Arch f. experim. Pathol. 60, 115, 1909.

Pandy, Neurol. Ztbl. 29, 915, 1910.
Panzer, Zur Kenntnis der Zerebrospinalflüssigkeit. W. kl. W. 31, 805, 1899.
Paquin, Fermentforschung 1, 58, 1914.
Peiper, Über Adsorptionserscheinungen bei der Abderhaldenschen Reaktion. D. m. W. 16, 7, 1914.
Perugia, Sul potere coagulante neglie piletticі e sull'azione dei sali di calcia. Il Morgagni 10, 1908.
Pfeiffer, W. kl. W. 16, 1911.
Derselbe und de Crinis, Das Verhalten der antiproteolytischen Serumwirkung bei gewissen Psychoneurosen nebst Bemerkungen über die Pathogenese dieser Erkrankungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 18, 428, 1913.
Derselbe und Albrecht, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 9, 1912.
Derselbe und Mita, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 4, 1909.
Pighini, Über die Indophenoloxydase im Zentralnervensystem, in der Tela chorioidea und in der Zerebrospinalflüssigkeit. Biochem. Zeitschr. 42, 124, 1912.
Derselbe, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 4, 629, 1916.
Derselbe, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chemie 61, 1909.
Plaut, Untersuchungen über die Senkungsgeschwindigkeit im Zitratblut. M. m. W. 10, 1920.
Derselbe, Über Adsorptionserscheinungen bei Abderhaldenschen Dialysierverfahren. M. m. W., Teil II, 1914.
Derselbe, Über den Mechanismus der Abbauvorgänge bei dem Abderhaldenschen Dialysierverfahren. Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 24, 361, 1915.
Derselbe, Vergleichende Untersuchungen über Phagozytose im Serum, Kochsalzlösung und Liquor. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 74, 331, 1922.
Derselbe, Die Behandlung der Lues des Zentralnervensystems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 17, 385.
Derselbe, Lues-Paralyse. Ref. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 66, 1909.
Derselbe, Die Wassermannsche Reaktion bei der Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 56, 295, 1920.
Derselbe, Die Sachs-Georgische Ausflockungsreaktion bei Syphilis mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung im Liquor. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 52, 193, 1914.
Derselbe, Mikromethoden für die Untersuchung von Liquor cerebrospinalis und Kammerwasser. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 65, 373, 1921.
Pöhl, Der Einfluß des Prostatinum-Pöhl auf den Gasstoffwechsel. Wratschebnaja Gazeta 21, 730, 1914.
Pönitz, Beitrag zur Kenntnis der Frühkatatonie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 20, 343, 1913.
Porges und Meier, Über die Rolle der Lipoide bei der Wassermannschen Syphilisreaktion. Berl. kl. W. 15, 731, 1908.
Pregl, Beiträge zur Methodik des Dialysierverfahrens von Abderhalden. Fermentforschung, Jahrgang I, S. 7.
Derselbe und de Crinis, Über den Nachweis von Abwehrfermenten in kleinsten Serummengen. (Mikro A. R.) Fermentforschung, Jahrgang II, 5, 58.
Presser und Weintraub, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch., Orig. 33.



Pribram, Studien über das lipolytische Ferment. Ztbl. f. innere Med. 29, 4, 1908.
Prosch, Über Goldhydrosole und die Goldsolreaktion im Liquor cerebrospinalis. Dermat. Wochenschr. 75, 1085, 1922.

Ravaut und Boyer, Presse méd. 28, 42, 1920.
Ravenna, Osservazioni intorna ai sieri cititossici con speciale riguardo al neurotossico. Riforma med. 2, 422, 1902.
Reicher, D. m. W. 617, 1910.
Reitstötter, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 30, 468, 1920.
Rhode, D. Arch. f. klin. Med. 75, 1908.
Richter, Neue kolloidchemische Harnreaktionen. M. Kl. 28, 1919.
Derselbe, Neue Blutuntersuchungen auf reduzierende Substanz. M. Kl. 30, 1914.
Riddel und Stewart, Journal of mental science. 68, 396, 1922.
Ritter, Leukozytensturz infolge unspezifischer Intrakutanimpfung mit nicht eiweißhältigen Einspritzungsstoffen. Kl. W., 2. Jahrgang, 17, 784.
Rittershaus, Das manisch-depressive Irresein. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 56, 10, 1920.
Rizzo, A. di Biol. norm. e patol. 44, 1920.
Römer, Kritischer Beitrag zur Serologie der Dementia praecox. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 78, 571, 1922.
Rona und Michaelis, Über Ester- und Fettspaltungen im Blut und im Serum. Biochem. Zeitschr. 31, 345, 1911.
Roseo, Sulla deviazione del complemento nel morbo di Flajani-Basedow. Biochemica e Terapia Sperimentale Anno IV, I, 1912.
Derselbe, Ricerche sulla deviazione del complemento nel morbo di Flajani-Basedow. Policlinico, 1913.
Rosental St., Das Verhalten der antiproteolytischen Substanzen im Blutserum bei der Epilepsie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 3, 588, 1910.
Rössle, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 14, 552, 1913.
Rotky, Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Meningen für chemische Stoffe. Zeitschr. f. klin. Med. 75, 5.
Runge, Über die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. M. m. W. 32, 1920.
Rusznyak, Die Änderung des antitryptischen Titers des Serums bei der Anaphylaxie. D. m. W. 4, 1912.
Derselbe, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch., Orig. 30, 1920.

Sachs, Syphilis und Liquor. 12. Kongreß der Deutschen Dermat. Ges., Hamburg 1921. Ref. Arch. f. Derm. 138, 61, 1922.
Derselbe, Zur serologischen Bedeutung der Globulinveränderungen (insbesondere bei Syphilis). M. m. W. 54, 1462, 1917.
Derselbe, Berl. kl. W. 25, 1916.
Derselbe und Georgi, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 26, 451, 1918.
Dieselben, Med. Klin. 14, 805, 1918.
Sachs und Oettingen, Zur Biologie des Blutplasmas. M. m. W. 12, 1912.
Sagel, Über den Nachweis spezifisch proteolytischer Fermente im Harn. M. m. W. 16, 6 und 15, IX, 1914.
Sahlgren, Über die Natur der Mastixreaktion im Liquor cerebrospinalis. M. m. W. 69, 618, 1922.
Derselbe, M. m. W. 17, 1922.
Salus, W. kl. W. 36, 44, 1915.
Sauer H., Über das Vorkommen einer Lymphozytose im Blutbild, insbesondere bei den funktionellen neurosen Herden usw. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 49, 447, 1913.



Schäfer, Proc. of 17th intern. Congress med. London Sect. 2, 263, 1913.
Scharnke und Ruete, Spirochätenserum und Liquor. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 64, 343, 1921.
Schoer, M. m. W. 47, 1919. 32, 1920.
Schlecht, M. m. W. 13, 1913.
Schloßmann, Welche praktischen Werte haben Blutgerinnungsbestimmungen für die Chirurgie? Arch. f. klin. Chirurg. 102, 1913.
Schmidt, Erfahrungen und vergleichende Betrachtungen über Kafkas Normomastixreaktion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 84, 191, 1923.
Schmitt W., Die Kollargolreaktion des Liquor cerebrospinalis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 76, 133, 1923.
Schmorl, Ztbl. f. allgemeine Pathol. 21, 459, 1910.
Schneider, Zur Frage der Blutgerinnungszeit bei der Dementia praecox. Monatschr. f. Psych. u. Neurol., S. 55, 45, 1919.
Schönfeld, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 46, 5 und 6, 1920.
Derselbe, Jahresvers. des Deutschen Vereins für Psychiatrie, Leipzig 1922. Ref. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 79, 289, 1923.
Schottmüller und Schumm, Neurol. Ztbl. 31, 16, 1912.
Schultz, Beiträge zur somatischen Symptomatik und Diagnostik der Dementia praecox. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 37, 205, 1915.
Derselbe, Blutuntersuchungen als klinisches Hilfsmittel auf psychiatrischem Gebiet usw. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 35, 71, 1914.
Derselbe und Chiarolonga, Untersuchungen über das proteolytische Antiferment. D. m. W. 34, 1300, 1918.
Schumm und Fleischmann, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 3, 1913.
Sicard, Compt. rend. de la soc. de Biol. 1356, 1902.
Simonelli, Riv. di Pathologica nervosa e mentale 1910.
Stanford, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie 86, 43, 1913.
Stanton, Arch. of Neurol. and Physiol. 4, 301, 1920.
Steising, Über die Natur des bei der Abderhaldenschen Reaktion wirksamen Fermentes. M. m. W. 15, VII, 1913.
Stephan, Die Natur der sogenannten Abwehrfermente. M. m. W. 14, 4, 1914.
Stern Carl, Die Punktion des Rückenmarkskanals (Lumbalpunktion) in der Diagnose und Therapie der Syphilis. Arch. f. Dermat. 123, 943, 1916.
Stern L., Le liquide céphalo-rachidien au point de vue des ses rapports usw. Soc. méd. de Genéve. 21, 4, 1921. Schweizer Arch. f. Neurol. 8, 215, 1921.
Stern M., Zur Technik der Serodiagnostik der Syphilis. Berl. kl. W. 32, 1489, 1908.
Dieselbe, Eine Verfeinerung der serodiagnostischen Syphilisreaktionen. Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 1, 422.
Stern M. und R., Einige Untersuchungen über die Wassermannsche Reaktion im Liquor cerebrospinalis. Biochem. Zeitschr. 138, 318, 1923.
Stern und Poensgen, Berl. kl. W. 12, 13, 1920.
Stertz, Psychopathie und innere Sekretion. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 53, 39, 1920.
Stransky, Zur Entwicklung und zum gegenwärtigen Stand der Lehre von der Dementia praecox (Schizophrenie). Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 8, 616, 1912.
Szabó, Über die Fermentwirkung des Liquor cerebrospinalis bei verschiedenen Geisteskrankheiten. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 17, 1913.
Szécsi, Über das Vorkommen von peptolytischen Fermenten in der Lumbalflüssigkeit. W. kl. W. 33, 1912.



Takamine, The isolation of the active princip of the suprarenal gland. J. of Physiol. 27, 29, 1901.

Thurzo, Kl. 2, 1922.

Trendelenburg, Arch. f. experim. Pathol. 63, 161, 1910.

Turner, The pathological anatomy and pathalogy of epilepsy. Journ. of Mental Sc. 53, 1907.

Vernes, Les etapes de la syphilimétrie. P. Boll, Paris 1922.

Vulpian, Note sur quelque réactions à la substance des capsules surrénales. C. r. A. 43, 663, 1856.

de Waele, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 22, 770, 1914.

Walter, Studien über den Liquor cerebrospinalis. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 28, 80, 1910.

Derselbe, Zur Frage der Liquorströmung in der Homogenität des Liquor cerebrospinalis. M. m. W. 42, 1352, 1921.

Wassermann, Neue experimentelle Forschungen über Syphilis. Berl. kl. W. 9, 193, 1921.

Wassermann und Bruck, Ist die Komplementbildung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorenwirkung? Med. Klin. 55, 1409, 1905.

Wassermann und Neisser, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. D. m. W. 19, 745, 1906.

Dieselben, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Nachweis spezifisch luetischer Substanzen durch Komplementveränderung. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf. 55, 451, 1906.

Wechselmann, Zeitschr. f. Immunit.-Forsch. 3. 5. S. 525, 1909.

Weichardt, Über die Wirkung gewisser parenteral entstehender Eiweißspaltprodukte. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 22, 586, 1914.

Weichbrodt, Monatschr. f. Psych. 40, 349, 1916.

Derselbe, Blutforschung und Geisteskrankheiten. Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 51, 364, 1922.

Weigeldt, Das Verhalten des Liquors bei der Neurolues usw. D. m. W. 39, 1922.

Derselbe, Regelmäßige Unterschiede in der Zusammensetzung des Liquor an verschiedenen Stellen des Subarachnoidalraumes. D. m. W. 42, 838, 1921.

Weil, Über die Bedeutung der in meningealen Permeabilität für die Entstehung der progressiven Paralyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 24, 501, 1914.

Derselbe, Über den Lues-Antikörpernachweis im Blut von Luetischen. W. kl. W. 18, 527, 1907.

Derselbe, Über das Wesen des luetischen Krankheitsprozesses auf Grund der neueren Forschungen. Verein deutscher Ärzte, Prag 1909. Ref. Berl. kl. W. 12, 573, 1909.

Derselbe und Braun, Über das Wesen der luetischen Erkrankungen auf Grund der neueren Forschungen. W. kl. W. 26, 938, 1908.

Derselbe und Kafka, Weitere Untersuchungen über den Hämolysingehalt der Zerebrospinalflüssigkeit bei akuter Meningitis. M. Kl. 34, 1911.

Dieselben, Über die Durchgängigkeit der Meningen besonders bei der progressiven Paralyse. W. kl. W. 24, 10, 1911.

Weinberg, Über die fraktionierte Liquoruntersuchung. M. m. W. 42, 577, 1921.

Weygandt, Vortrag, Vers. südwestdeutscher Neurologen und Irrenärzte, Baden-Baden 1922. Arch. f. Psych. und Nervenheilk. 67, 127, 1922.

Derselbe, Über die Frage syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Tabes dorsalis. Phys. med. Gesellsch., Würzburg 1907. Ref. M. m. W. 31, 1557, 1907.

Widal und Sicard, Ann. de l'Inst. Pasteur 11, 353, 1897.

Widal, Sicard und Monod, Compt. rend. des séances de la soc. de Biol. 1900.



Widal, Sicard und Ravaut, Gaz. hebd. des méd. 7, 77, 1901.
Wiener, Über den Einfluß der Reaktion auf autolytische Vorgänge. Ztbl. f. Physiol. 19, 349, 1905.
Williamson und Philips, Further investigation on the cerebrospinalfluid in insanities. J. of Mental Sc. 58, 84, 1912.
Wüllenweber, Über den Wert der Konzentrationsbestimmung des Liquor cerebrospinalis bei Erkrankungen des Zentralnervensystems. M. m. W. 25, 927, 1922.
Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 74, 351, 1922.
Wuth O., Untersuchungen über die körperlichen Störungen bei der Schizophrenie. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 78, 532, 1922.

Ylppö, Die wahre Reaktion der Zerebrospinalflüssigkeit bei gesunden Kindern usw. Kinderheilk. 27, 157, 1918.

Zaloziecki, Monatschr. f. Psych. u. Neurol. 26, 1909.
Derselbe, Über die „Permeabilität der Meningen", insbesondere Immunstoffen gegenüber. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 46, 195, 1913.
Zanfrogini, D. m. W. 1725, 1909.
Zimmermann, Über eosinophile Leukozytose und Leukopenie bei Geisteskranken. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 34, 1, 1916.
Derselbe, Beitrag zur Kenntnis der Leukozytose bei der Dementia praecox. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 22, 265, 1914.
Derselbe, Beitrag zur Kenntnis des epileptischen Blutbildes. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 28, 1915.

